เชียงใหม่สัตวแพทยสาร 2556; 11(1): 57-74

บทความปริทัศน์

ระบบนำส่งยาในทางสัตวแพทย์ (Veterinary Drug Delivery System)

วาสนา ไชยศรี

ภาควิชาคลินิกสัตว์บริโภค คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ระบบนำส่งยา (drug delivery system) คือ การเตรียมยาในรูปแบบต่าง ๆ เพื่อประโยชน์ เช่น ควบคุมการปลดปล่อยยาในปริมาณและระยะเวลาที่กำหนด นำส่งยาไปยังบริเวณหรืออวัยวะเป้าหมายเพื่อลดผลข้างเคียงหรือทำให้เกิดผลสูงสุดในการรักษา ในทางสัตวแพทย์วัตถุประสงค์หลักของระบบนำส่ง คือ มุ่งเน้นการควบคุมการปลดปล่อยยาในระยะเวลาที่ต้องการ (controlled release) เพื่อลดความเครียดจากการบังคับสัตว์หรือการให้ยาซ้ำ เพื่อลดต้นทุนเนื่องจากสามารถลดแรงงานและเพื่อลดเวลาในการปฏิบัติงานของสัตวแพทย์กับตัวสัตว์ (Rothen-Weinhold, Gurny, & Dahn, 2000; Rathbone & Martinez, 2002) ตัวอย่างกลุ่มยาที่มีการประยุกต์ใช้เทคโนโลยีในการควบคุมการปลดปล่อยยาทางสัตวแพทย์ ได้แก่ ยาต้านจุลชีพ (Sun, Scruggs, Peng, Johnson, & Shukla, 2004) ยากำจัดหนอนพยาธิ วิตามิน แร่ธาตุ สารกระตุ้นการเจริญเติบโตต่าง ๆ และ ฮอร์โมน เป็นต้น (Vandamme & Ellis, 2004; Rothen-Weinhold, Gurny, & Dahn, 2000; Rathbone & Martinez, 2002; Vandamme & Ellis, 2004) ตัวอย่างของระบบนำส่งเพื่อควบคุมการปลดปล่อยยาในรูปแบบต่าง ๆ ในทางสัตวแพทย์ ได้แก่

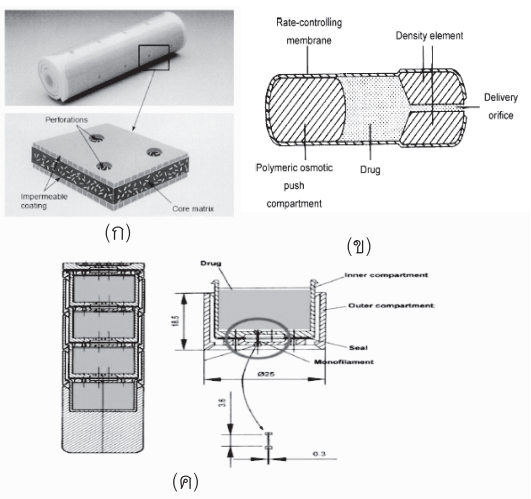
- ระบบนำส่งในรูปแบบการกิน (Oral delivery system)
- ระบบนำส่งที่ให้ทางช่องคลอด (Intravaginal delivery system)
- ระบบนำส่งโดยการฝังใต้ผิวหนัง (Subcutaneous implantable delivery system)
- ระบบนำส่งสำหรับยาฉีด (Injectable delivery system)
- ระบบนำส่งที่ใช้ภายนอกร่างกายและ ระบบนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง (Topical delivery system และ Transdermal delivery system)
- ระบบนำส่งยาผ่านทางดวงตา (Ocular delivery system)
- ระบบนำส่งยาโดยเข้าทางเต้านม (Intramammary delivery system)
- ระบบนำส่งยาในรูปแบบนาโนเมดิซีน (Nanomedicine)

ติดต่อขอสำเนาบทความได้ที่: วาสนา ไชยศรี ภาควิชาคลินิกสัตว์บริโภค คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ต.แม่เหียะ อ.เมือง จ.เชียงใหม่ 50100 E-mail address: wasana_kosa@hotmail.com ได้รับบทความวันที่ 5 กรกฎาคม 2555

ระบบนำส่งรูปแบบการกิน

ระบบนำส่งในรูปแบบการกินที่ใช้ในสัตว์ ได้แก่ โบลัส ซึ่งพัฒนาขึ้นเพื่อใช้ในสัตว์เคี้ยวเอื้องในการนำส่งยากำจัดหนอนพยาธิวิตามินหรือแร่ธาตุต่าง ๆ โดยมีวัตถุประสงค์ให้มีการปลดปล่อยยาในระยะเวลาและรูปแบบที่ต้องการ เช่น การปลดปล่อยยาอย่างช้า (slow release) การปลดปล่อยยาอย่างต่อเนื่อง (continuous release) หรือ การปลดปล่อยยาเป็นช่วง (pulsatile release) เป็นต้น (Rothen-Weinhold, Gurny, & Dahn, 2000; Rathbone & Martinez, 2002; Vandamme & Ellis, 2004; Cardinal, 1997) รูปแบบของระบบนำส่งอาจอยู่ในรูปที่มีการผสมยากับพอลิเมอร์เป็นเนื้อเดียวกัน การปลดปล่อยยาเกิดจากการแพร่ของยาจากเนื้อพอลิเมอร์ออกสู่สิ่งแวดล้อม ปัจจัยที่ส่งผลต่อการปลดปล่อยยา ได้แก่ คุณสมบัติทางเคมีของพอลิเมอร์ ความเป็นกรด-ด่าง การบีบตัวของกระเพาะ เอนไซม์แบคทีเรียในกระเพาะหรือความสามารถในการละลายของยา เป็นต้น (Vandamme & Ellis, 2004) นอกจากนี้การนำส่งยาอาจอยู่ในรูปแบบของการใช้แรงดันออสโมติกในการขับยาออกจากระบบ

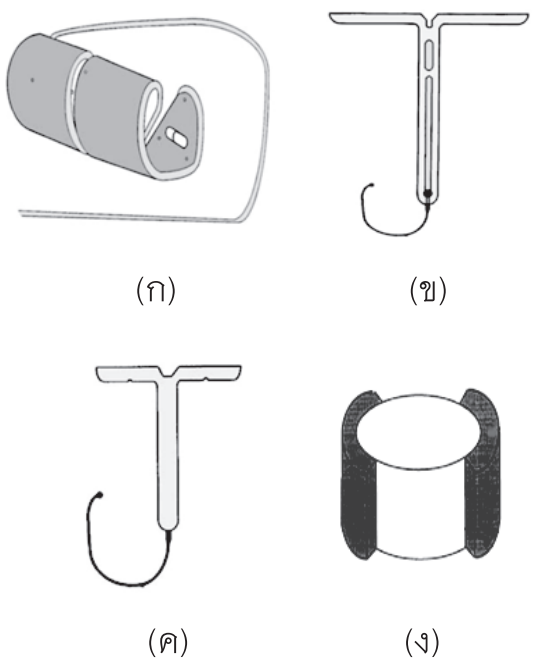
เนื่องจากสัตว์เคี้ยวเอื้องเป็นสัตว์ที่มีหลายกระเพาะ โดยกระเพาะหมัก (rumen) เป็นกระเพาะที่มีขนาดใหญ่และสามารถกักเก็บอาหารได้มาก ระบบนำส่งจึงถูกพัฒนาโดยมุ่งเน้นให้มีความสามารถในการคงอยู่ในกระเพาะหมักเป็นระยะเวลานานโดยไม่ผ่านไปที่กระเพาะส่วนอื่นและไม่ถูกขย้อนกลับออกมา ตัวอย่างของระบบนำส่งที่มีการปลดปล่อยยาอย่างช้า เช่น ผลิตภัณฑ์ Paratect Flex® Bolus (Pfizer Animal Health) ซึ่งประกอบด้วยยากำจัดหนอนพยาธิมอแรนเทล ทาร์เทรต และพอลิเมอร์ชนิดเอทิลีนไวนิลอะซีเตด หรือ อีวีเอ ในรูปแบบแผ่นที่ถูกม้วนและพันด้วยพอลิเมอร์ที่สามารถละลายได้ (รูป 1ก) เมื่อโบลัสตกลงไปในกระเพาะหมัก พอลิเมอร์จะถูกสลาย ทำให้แผ่นอีวีเอแผ่ออกและเกิดการปลดปล่อยยาผ่านทางรูพรุนของแผ่นอีวีเอ (Cardinal, 1997) ตัวอย่างของระบบที่มีการปลดปล่อยยาอย่างต่อเนื่อง ได้แก่ Captec® device (Alza, USA) ซึ่งยาและพอลิเมอร์จะถูกผสมและบรรจุบริเวณด้านท้ายของกระบอกพลาสติกซึ่งด้านนอกมีปีกและสามารถกางออกได้เพื่อให้ระบบสามารถคงอยู่ในกระเพาะหมักได้นาน เมื่อโบลัสตกลงไปในกระเพาะหมักและสัมผัสกับของเหลวในกระเพาะ จะส่งผลให้ยาแพร่ออกจากระบบโดยผ่านรูด้านท้ายกระบอก อีกหนึ่งตัวอย่างของระบบที่มีการปลดปล่อยยาอย่างต่อเนื่อง ได้แก่ Ivomec SR Bolus® ซึ่งการปลดปล่อยยาใช้หลักการของแรงดันออสโมติกในการผลักยาออกจากระบบ เมื่อโบลัสตกลงไปในกระเพาะหมัก ของเหลวในกระเพาะจะผ่านเยื่อเลือกผ่าน (semipermeable membrane) ส่งผลให้พอลิเมอร์เกิดการพองตัวและทำหน้าที่เป็นลูกสูบในการผลักยาออกสู่สิ่งแวดล้อม (รูปที่ 1ข) ตัวอย่างของระบบนำส่งที่มีการปลดปล่อยยาเป็นช่วง ได้แก่ ระบบของ Vandamme ในระบบประกอบด้วยยากำจัดหนอนพยาธิในบล็อกเหล็กที่เชื่อมต่อกันด้วยเส้นใยพอลิเมอร์ที่ย่อยสลายได้ภายในร่างกาย (รูป 1ค) พอลิเมอร์ที่นิยมใช้ ได้แก่ พอลิแลคติกโคไกลคอลิกแอซิด หรือ พีแอลจีเอ และพอลิไกลคอลิกแอซิด หรือ พีจีเอ เป็นต้น เมื่อเส้นใยพอลิเมอร์ย่อยสลายบล็อกเหล็กจะหลุดออกจากกันทีละชิ้น ทำให้มีการปลดปล่อยยาเป็นช่วง (Rothen-Weinhold, Gurny, & Dahn, 2000; Rathbone & Martinez, 2002; Vandamme & Ellis, 2004; Cardinal, 1997)



รูปที่ 1 แสดงลักษณะของ
(ก) Paratect Flex® Bolus (Rothen-Weinhold, Gurny, & Dahn, 2000)
(ข) Ivomec SR bolus® (Vandamme & Ellis, 2004)
(ค) Vandamme system (Vandamme & Ellis, 2004)

ระบบนำส่งที่ให้ทางช่องคลอด

ระบบนำส่งที่ให้ทางช่องคลอดเป็นระบบที่นิยมใช้นำส่งฮอร์โมนเพื่อควบคุมการเป็นสัด ผลิตภัณฑ์ที่มีการพัฒนา ได้แก่ CIDR-B® หรือ CIDR-G® (controlled internal drug released) PRID® (progesterone releasing intravaginal device) และ polyurethane sponges (Rothen-Weinhold, Gurny, & Dahn, 2000; Chebel et al., 2010; Mashak & Rahimi, 2009; Kumar, Phogat, Mann, Singh, & Sharma, 2011; Murugavel, Antoine, Raju, & López-Gatius, 2009; Rathbone, Macmillan, Bunt, & Shane Burggraaf, 1997)



รูปที่ 2 ตัวอย่างระบบนำส่งฮอร์โมนโพรเจสเทอโรนที่ให้ทางช่องคลอด PRID® (ก), CIDR -B® (ข), CIDR-G® (ค) (Mashak & Rahimi, 2009), polyurethane sponges (ง) (Rathbone & Martinez, 2002)

CIDR-B® หรือ CIDR-G®

ระบบนำส่ง CIDR ประกอบด้วยแท่งไนลอนรูปตัวที (T-shapenylon spine) ที่เคลือบด้วยยางซิลิโคนซึ่งมีฮอร์โมนโพรเจสเทอโรนผสมอยู่ (10% w/w) ซิลิโคนที่ใช้ คือ ไดเมทิลไซลอกเซน ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่ได้รับการยอมรับว่าปลอดภัยและอนุญาตให้ใช้ในมนุษย์และสัตว์ ในปัจจุบันผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่าย คือ CIDR-B® สำหรับใช้ในโค และ CIDR-G® สำหรับใช้ในแพะ (Chebel et al., 2010; Mashak & Rahimi, 2009) นอกจากนี้ยังมีรายงานการใช้ CIDR สำหรับเหนี่ยวนำการเป็นสัดในสัตว์ชนิดอื่น เช่น ม้า (Kumar et al., 2011) กระบือ (Murugavel et al., 2009) หรือ กวาง ด้วย เมื่อสอดแท่งฮอร์โมนในช่องคลอด ฮอร์โมนจะถูกปล่อยออกจากระบบโดยอาศัยกลไกการแพร่ ฮอร์โมนที่อยู่บริเวณผิวหน้าของเนื้อยางซิลิโคนจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดผ่านทางเยื่อบุช่องคลอด ส่วนฮอร์โมนที่อยู่ในเนื้อยางซิลิโคนจะค่อย ๆ แพร่ออกมาจนเข้าใกล้กับผิวหน้าของเนื้อยางออกสู่ช่องว่างในช่องคลอดและถูกดูดซึมต่อไป พบว่าภายหลังการสอดแท่งฮอร์โมนในโค ระดับโพรเจสเทอโรนในเลือดจะเพิ่มขึ้นสูงอย่างรวดเร็วภายในหนึ่งชั่วโมงและความเข้มข้นของฮอร์โมนจะคงที่ภายใน 7 วัน หลังจากถอด CIDR ออกจากช่องคลอด พร้อมกับการฉีดฮอร์โมนพรอสตาแกลนดินส์ ฮอร์โมนเอสโตรเจนจะเพิ่มสูงขึ้นและทำให้โคแสดงอาการเป็นสัดภายใน 48-96 ชั่วโมง

PRID®

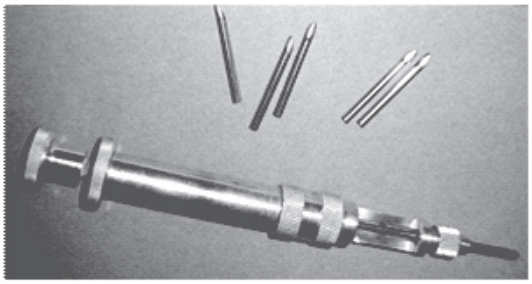
PRID® เป็นระบบนำส่งโดยให้ทางช่องคลอดอีกรูปแบบหนึ่ง ซึ่งสามารถคงอยู่ในช่องคลอดได้นาน ส่วนประกอบของระบบนำส่งประกอบด้วยแผ่นสแตนเลสรูปเกลียวซึ่งเคลือบด้วยยางซิลิโคนที่มีฮอร์โมนโพรเจสเทอโรน ที่มีอนุภาคเล็กในระดับไมโครเมตรผสมอยู่ (Rothen-Weinhold, Gurny, & Dahn, 2000) ส่วนผิวด้านในของแผ่นสแตนเลส (stainless steel) จะติดด้วยเจลาตินแคปซูลซึ่งบรรจุฮฮร์โมนเอสตราไดออล เบนโซเอท การควบคุมการปลดปล่อยฮอร์โมนจะขึ้นอยู่กับพื้นที่ผิวของแผ่นสแตนเลส (Rathbone et al., 1997)

Sponges

Sponges เป็นระบบนำส่งฮอร์โมนที่มีลักษณะรูปทรงกระบอก ขนาดของ sponges ค่อนข้างหลากหลายขึ้นกับปริมาณของฮอร์โมนในระบบ ฮอร์โมนที่บรรจุใน sponges เช่น ฮอร์โมนโพรเจสทาเจน ซึ่งเป็นฮอร์โมนโพรเจสเทอโรนสังเคราะห์ผสมกับยางพอลิยูรีเทน การปลดปล่อยฮอร์โมนออกจาก sponges ขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง เช่น ความยาว เส้นผ่านศูนย์กลาง การเติมหรือไม่เติมยาปฏิชีวนะ ชนิดของยาปฏิชีวนะ อายุสัตว์ ขนาดของช่องคลอด และ ชนิดของฮอร์โมน เป็นต้น ส่วนการคงอยู่ของ sponges ในช่องคลอดขึ้นกับปัจจัย เช่น การล้วงตรวจ ลักษณะของหาง หรือ ความหนาแน่นของ sponges โดยส่วนใหญ่การใช้ sponges เพื่อควบคุมการเป็นสัดนิยมใช้ในสัตว์เคี้ยวเอื้องขนาดเล็ก เช่น แพะและแกะ แต่ในสัตว์ใหญ่ เช่น โคและม้า ไม่เป็นที่นิยม เนื่องจากความสามารถในการคงอยู่ภายในช่องคลอดในสัตว์ขนาดใหญ่ค่อนข้างต่ำซึ่งส่งผลต่อประสิทธิภาพของการเหนี่ยวนำการเป็นสัด เนื่องจากในสัตว์ใหญ่ในระบบจะมีการบรรจุฮอร์โมนในปริมาณมาก ส่งผลทำให้ sponges มีความหนาแน่นเพิ่มขึ้นความยืดหยุ่นลดลง ทำให้อยู่ในช่องคลอดได้ไม่นาน นอกจากนี้ยังพบการระคายเคืองกับช่องคลอด ทำให้พบเมือกสีขาวขุ่นออกมาอีกด้วย (Rothen-Weinhold, Gurny, & Dahn, 2000; Rathbone et al., 1997)

ระบบนำส่งโดยการฝังใต้ผิวหนัง

ระบบนำส่งโดยการฝังใต้ผิวหนัง ได้แก่ ระบบนำส่งฮอร์โมนเพื่อเหนี่ยวนำการเป็นสัดหรือเพื่อกระตุ้นการเจริญเติบโตในสัตว์ ระบบนำส่งในรูปแบบการฝัง ได้แก่ ear implant, veterinary implantable therapeutic system และ อนุภาคไมโคร เป็นต้น ในปัจจุบัน ระบบนำส่งฮอร์โมนโดยการฝังใต้ผิวหนังโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อควบคุมการเป็นสัดในโค ได้แก่ SYNCRO-MATE B® (McGuire, Larson, & Kiracofe, 1990) และ Crestar® (Tada, Masamha, & Gadzirayi, 2010)



รูปที่ 3 ระบบนำส่งฮอร์โมนโพรเจสเทอโรน SYNCRO-MATE B® (ที่มา: www.Syncro Mate B lh6.ggpht.com)

SYNCRO-MATE B® (CEVA,France) และ Cresta® เป็นระบบนำส่งฮอร์โมนโพรเจสเทอโรนในรูปแบบของการฝังใต้ผิวหนังบริเวณใบหูโค ใน SYNCRO-MATE B® ประกอบด้วยฮอร์โมนนอร์เจสโทเมทซึ่งเป็นฮอร์โมนโพรเจสเทอโรนสังเคราะห์ผสมกับพอลิเมอร์ที่เรียกว่าไฮดรอน (hydron) ส่วน Cresta® ประกอบด้วย ฮอร์โมนนอร์เจสโทเมท ปริมาณ 3 มิลลิกรัม ผสมกับซิลิโคนและฮอร์โมนเอสตราไดออล วาเลอเรท 5 มิลลิกรัม ในการใช้ ต้องใช้การฝังหูและการฉีดร่วมกัน การฝังหูต้องใช้อุปกรณ์พิเศษในรูปแบบของไซริงค์เพื่อนำฮอร์โมนเข้าไปใต้ผิวหนัง นอกจากนี้ยังมีผลิตภัณฑ์อื่น ๆ ซึ่งมีวัตถุประสงค์ในการนำส่งฮอร์โมนเพื่อช่วยในการสร้างกล้ามเนื้อและการเจริญเติบโตโดยการฝังใต้ผิวหนังหลังใบหู ผลิตภัณฑ์ทางการค้าในการนำส่งฮอร์โมนดังกล่าว ได้แก่ SYNOVEX® S ซึ่งประกอบด้วยฮอร์โมนเอสตร้าไดออล เบนโซเอท และ ฮอร์โมนโพรเจสเทอโรน Revalor® (Intervet R) และ Component® (Vetlife) ซึ่งมีสารสำคัญ คือ เทรนโบโลน อะซีเตท และฮอร์โมนเอสตร้าไดออล หรือ Ralgro® (Schering-Plough Animal Health) ซึ่งบรรจุสารซีรานอล เป็นต้น

ระบบนำส่งสำหรับยาฉีด

วิธีการบริหารยาในสัตว์ที่นิยมมากที่สุดคือการฉีด การพัฒนาระบบนำส่งยาฉีดในปัจจุบันมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ยาออกฤทธิ์ในร่างกายสัตว์ได้นานเพื่อลดความถี่ในการให้ยา การพัฒนาเพื่อให้ยาสำคัญมีการออกฤทธิ์

นานอย่างง่าย คือ การผลิตยาฉีดให้อยู่ในรูปยาน้ำแขวนตะกอน (suspension) ในน้ำกระสายยาที่ยามีความสามารถในการละลายต่ำเพื่อให้ยาอยู่ในรูปของผลึกและแขวนตะกอนอยู่ ยาที่มีความสามารถในการละลายน้ำต่ำจะทำให้การแตกตัวของผลึกยา ณ ตำแหน่งที่ฉีดเกิดขึ้นช้าลง นอกจากนี้การใช้น้ำมัน เช่น น้ำมันพืชเป็นน้ำกระสายยาก็ช่วยทำให้ยาค่อย ๆ ปลดปล่อยออกจากตำแหน่งที่ฉีดและการออกฤทธิ์เกิดยาวนานขึ้นได้ ตัวอย่างของยาน้ำแขวนตะกอนที่ออกฤทธิ์ได้นาน เช่น Clamoxyl® (อะม็อกซีซิลลิน) (Rothen-Weinhold, Gurny, & Dahn, 2000; Sun, Scruggs, Peng, Johnson, & Shukla, 2004) หรือ ยาน้ำแขวนตะกอน crystalline ceftiofur-free acid (CCFA-SS) ในน้ำมันพืช หรือ ยาโปรเคนเบนซิลเพนิซิลลิน ที่มีขนาดของผลึกยาเล็กในระดับไมครอนกระจายตัวในน้ำมันพืชและใช้อะลูมิเนียม โมโนสเตียเรต เป็นสารก่อเจล มีรายงานว่าระดับและระยะเวลาของยาเพนิซิลลินในกระแสเลือดภายหลังการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ ขึ้นกับชนิดและขนาดของผลึกยา และขึ้นกับชนิดและความเข้มข้นของ อะลูมิเนียม โมโนสเตียเรต (Buckwalter & Dickison, 1958)

ยาฉีดความเข้มข้นสูง (concentrate) เป็นยาฉีดอีกหนึ่งรูปแบบที่สามารถปลดปล่อยยาได้ในระยะเวลานาน รูปแบบของผลิตภัณฑ์ คือ ยาจะถูกละลายในน้ำกระสายยาจนใกล้เคียงกับจุดอิ่มตัว เมื่อทำการฉีดยาเข้าไปในกล้ามเนื้อ ยาสำคัญจะเกิดการตกตะกอนเป็นอนุภาคเล็ก ๆ ณ ตำแหน่งที่ฉีด ทำให้การละลายของยา ณ บริเวณนั้นเกิดขึ้นอย่างช้า ๆ และปลดปล่อยยาออกมาได้มากกว่า 2-3 วัน (Buckwalter & Dickison, 1958) ตัวอย่างของยาฉีดความเข้มข้นสูง ได้แก่ ยาออกซีเตตราซัยคลินใน 2-ไพโรลิโดน หรือ ไอเวอร์เมคตินในโพรพิลีน ไกลคอล และ กลีเซอรอลเป็นต้น

ยาฉีดชนิดเจล (injectable gel,) (Sun, Scruggs, Peng, Johnson, & Shukla, 2004) เป็นระบบนำส่งที่มีการใช้พอลิเมอร์ซึ่งเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อและสามารถย่อยสลายได้ในร่างกายเป็นตัวพายา (drug carrier) ไปยังบริเวณต่าง ๆ ที่ต้องการออกฤทธิ์และควบคุมการปลดปล่อยยา เมื่อทำการฉีดพอลิเมอร์ดังกล่าวเข้าไปในร่างกาย พอลิเมอร์จะแข็งตัวมากขึ้นและฝังอยู่ ณ ตำแหน่งที่ทำการฉีด เมื่อพอลิเมอร์ถูกสลายด้วยน้ำ (hydrolysis) ยาสำคัญจะค่อย ๆ ถูกปลดปล่อยออกมา พอลิเมอร์ที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย ได้แก่ พีแอลจีเอ หรือ พีแอลเอ ซึ่งละลายในตัวทำละลายที่เหมาะสมและได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยา เช่น เอ็น-เมทธิล-2-ไพโรลีโดน และไตรเอทิลซิเตรต ตัวอย่างของยาฉีดชนิดเจล ได้แก่ ATRIGEL® (Atrix Laboratories) ซึ่งใช้ในการนำส่งแอนติเจนในวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าเทียมในสุกร (inactivated pseudorabies virus) (Bowersock & Martin, 1999) หรือ ดอกซีไซคลิน ไฮเคลท ใน PERIOceutic™gel (Pharmacia & Upjohn Animal Health) เพื่อรักษาโรคปริทันต์อักเสบ (periodontitis) ในสุนัข เป็นต้น อย่างไรก็ตามข้อเสียของการใช้ยาฉีดชนิดเจล คือ ความเจ็บปวดในสัตว์ที่เกิดจากการใช้ไซริงค์และเข็มขนาดใหญ่ในการฉีดเจล

ระบบนำส่งยาฉีดแบบอนุภาคไมโคร (microparticles) และอนุภาคนาโน (nanoparticles) เป็นระบบนำส่งยาฉีดรูปแบบใหม่ โดย อนุภาคไมโคร คือ ระบบนำส่งที่มีลักษณะอนุภาคกลมขนาดเล็กในระดับไมโครเมตร ส่วนอนุภาคนาโน คือ ระบบนำส่งลักษณะอนุภาคกลมขนาดเล็กในระดับนาโนเมตร (Rothen-Weinhold, Gurny, & Dahn, 2000) ระบบนำส่งอนุภาคไมโครในรูปแบบยาฉีด ได้แก่ SMARTshotB12™ (Stockguard laboratories) ซึ่งใช้พีแอลจีเอ ในการควบคุมการปลดปล่อยวิตามินบี 12 ในการป้องกันและรักษาภาวะขาดโคบอลต์ และวิตามิน บี 12 ในสัตว์ที่เลี้ยงแบบปล่อยแปลง เช่น แพะ แกะและลูกโค เป็นต้น ProHeart® (Fort Dodge Animal Health) เป็นผลิตภัณฑ์ที่นำส่งยามอกซิเดกทิน เพื่อใช้ป้องกันพยาธิหนอนหัวใจในสุนัข ซึ่งสามารถป้องกันได้นานถึง 6 เดือน และ LutamatePlus (Thorn Bioscience) ซึ่งใช้ในการควบคุมวงรอบการเป็นสัดในม้า (Winzenburg, Schmidt, Fuchs, & Kissel, 2004) เป็นต้น

ระบบนำส่งที่ใช้ภายนอกร่างกายและระบบนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง

ในการควบคุมพยาธิภายนอก เช่น เห็บ เหา ไรในสัตว์ มีผลิตภัณฑ์แบบดั้งเดิมที่วางจำหน่ายในท้องตลาดมากมาย เช่น แป้ง สเปรย์ ครีม เจล หรือ แชมพู อย่างไรก็ตามปัญหาที่เกิดจากการให้ยาป้องกันพยาธิภายนอกแบบเดิม ๆ คือ ความสามารถของการคงอยู่ของยาบนตัวสัตว์ค่อนข้างต่ำ เนื่องจากการเกา หลุดออกเอง หรือจากการถูกชะล้างด้วยน้ำหรือน้ำฝน ในปัจจุบันจึงมีการพัฒนาระบบนำส่งยาป้องกันพยาธิภายนอกที่สามารถนำส่งยาได้ยาวนานมากยิ่งขึ้น ได้แก่ สปอต ออน (spot-on), เอียร์ แท็ก (ear tag) และ คอลลาร์ (collar) (Rothen-Weinhold, Gurny, & Dahn, 2000)

สปอต ออน

เป็นระบบนำส่งโดยใช้สื่อน้ำมันเพื่อช่วยในการยืดระยะเวลาของการปลดปล่อยยา (Rothen-Weinhold, Gurny, & Dahn, 2000) ประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ดังกล่าวขึ้นกับลักษณะเฉพาะของสารสำคัญและสื่อของยาในการที่จะทำให้เกิดการยึดติดของยากับผิวหนัง (Magnusson, Walters, & Roberts, 2001) ระบบนำส่งดังกล่าวที่มีจำหน่ายในรูปแบบการค้า ได้แก่ Frontline ®Spot On (Merial) ซึ่งสามารถกำจัดหมัดในแมวได้นานถึง 5 สัปดาห์ และในสุนัขได้นานถึง 2 เดือน และสามารถกำจัดเห็บได้ภายใน 48 ชั่วโมง นานถึง 1 เดือน เนื่องจากสารสำคัญ ได้แก่ ไฟโปรนิล สามารถอยู่บนผิวหนังโดยไม่มีผลกระทบเมื่อโดนน้ำ เนื่องจากยาสามารถเข้าไปสะสมอยู่บริเวณไขมันของสัตว์และค่อย ๆ ปลดปล่อยยาออกมาจากชั้นไขมันของสัตว์ดังกล่าว นอกจากนี้ยังมีผลิตภัณฑ์อื่น ๆ อีกมากมาย ได้แก่ Advantage® (Bayer Agriculture Division) และ Ex-spot® (Shering-Plough Animal Health) เป็นต้น

เอียร์ แท็ก

เป็นระบบนำส่งอีกหนึ่งรูปแบบที่ใช้ในการควบคุมพยาธิภายนอกต่าง ๆ ซึ่งมีความสำคัญในอุตสาหกรรมการเลี้ยงโค รูปแบบของผลิตภัณฑ์คือมีการผสมยาสำคัญลงไปในตัวพา (carrier) และพัฒนารูปแบบให้ออกมาอยู่ในรูปคล้ายกับการติดเบอร์หู (Rothen-Weinhold, Gurny, & Dahn, 2000) ยาสำคัญซึ่งมักอยู่ในกลุ่มของยาฆ่าแมลงจะออกมาอยู่บนตัวได้เมื่อสัตว์มีการเคลื่อนไหวส่วนหัวหรือใบหู (Barros, Alison, & Foil, 1999) โดยยาดังกล่าวสามารถออกมาสัมผัสกับโคที่อยู่ข้างเคียงได้ด้วย ผลิตภัณฑ์ในรูปแบบการค้าได้แก่ Atroban® Eartag (Shering-Plough Animal Health) ซึ่งสามารถปลดปล่อยยาเพอร์เมทรินได้นานถึง 3 เดือน อย่างไรก็ตามระบบนำส่งดังกล่าวอาจก่อให้เกิดปัญหาการดื้อยาในอนาคต เนื่องจากการปลดปล่อยยาจะเกิดอย่างรวดเร็วและปริมาณมากในช่วงแรก แต่จะลดลงจนต่ำกว่าระดับที่จะควบคุมแมลงได้ ซึ่งนอกจากจะไม่สามารถควบคุมประชากรของแมลงได้แล้ว การสัมผัสกับยาฆ่าแมลงขนาดต่ำ ๆ เป็นระยะเวลานานก็จะส่งผลให้แมลงเกิดการดื้อยาในอนาคต

คอลลาร์

เป็นระบบนำส่งที่พัฒนาขึ้นเพื่อใช้กำจัดพยาธิภายนอกสำหรับสัตว์เลี้ยงเป็นเพื่อน เช่น สุนัข โดยยาฆ่าแมลงจะถูกผสมกับพอลิเมอร์เรซิน อย่างไรก็ตามยาฆ่าแมลงไม่สามารถละลายได้ในเนื้อพอลิเมอร์ จึงไม่สามารถรวมตัวเป็นเนื้อเดียวกันกับพอลิเมอร์ ส่งผลให้เกิดการเคลื่อนตัวของยาไปอยู่บริเวณผิวหน้าของพอลิเมอร์แทน (Rothen-Weinhold, Gurny, & Dahn, 2000) ยาที่อยู่บริเวณผิวหน้าพอลิเมอร์จะสัมผัสกับขนหรือผิวหนังของสัตว์และออกฤทธิ์ควบคุมป้องกันพยาธิภายนอกได้ (Cardinal, 1997) พอลิเมอร์ที่ใช้จะพิจารณาจากลักษณะทางกายภาพของพอลิเมอร์ และความเข้ากันได้ระหว่างพอลิเมอร์และยา

ระบบนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง เป็นระบบนำส่งที่กำลังได้รับความสนใจมากขึ้นเรื่อย ๆ เนื่องจากรูปแบบการบริหารยาค่อนข้างง่ายและสามารถลดปัญหาความเครียดจากการจับบังคับสัตว์ได้ การนำส่งยาผ่านผิวหนังมีวัตถุประสงค์เพื่อลำเลียงยาจากผิวหนังเข้าสู่หลอด

เลือดและท่อน้ำเหลืองในชั้นผิวหนังแท้ (dermis) ซึ่งมีความสำคัญในการลำเลียงยา อย่างไรก็ตามอุปสรรคที่สำคัญสำหรับการนำส่งยาสู่ผิวหนัง คือ ความสามารถของยาในการซึมผ่านส่วนชั้นนอกสุด (stratum corneum) ของผิวหนังกำพร้า (epidermis) เนื่องจากเป็นชั้นที่มีการเรียงตัวของเซลล์ค่อนข้างแน่นหนาและยากต่อการซึมผ่านของยา นอกจากนี้โครงสร้างของผิวหนังของสัตว์แต่ละชนิดซึ่งมีความแตกต่างกันก็เป็นอุปสรรคในการซึมผ่านของยา (Mills & Cross, 2006) ดังนั้นเพื่อปรับปรุงหรือเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งยาผ่านผิวหนัง จึงมีการใส่สารเพื่อเพิ่มการซึมผ่าน เช่น แอลกอฮอล์ (เอทานอล, โพรพานอล, บิวทานอล), สารกลุ่มเอไมด์ (1-เมทิล-2-ไพโรลิโดน,ไดเมทิลฟอร์มาไมด์), อัลคาโนน (เอ็น-เฮปเทน, เอ็น-ออกเทน), กรดไขมัน (กรดลอริก, กรดไมริสติก, กรดโอเลอิก, กรดสเตียริก), เอสเทอร์ของกรดไขมัน (บิวทิล อะซิเตท, เอทิล อะซิเตท, เอทิล โอลิเอท), กรดอินทรีย์ (กรดซิตริก, กรดซักซินิก, กรดซาลิไซลิก, ซาลิไซเลต), โพลิออล (กลีเซอรอล, โพรพิลีน ไกลคอล), ซัลฟอกไซด์ (เดซิล เมทิล ซัลฟอกไซด์, ไดเมทิลซัลฟอกไซด์), สารลดแรงตึงผิว (โซเดียม ลอริล ซัลเฟต, เบนซาลโคเนียมคลอไรด์, พอลอกซาเมอร์, โพลีซอร์เบต) และสารในกลุ่มเทอร์ปีน (เทอร์พินีออล, คาร์โวน, เมนโทน, ยูคาลิปตัส, 1,8-ซีนิออล, ไซโคลเฮกซีน คลอไรด์) เป็นต้น (Magnusson et al., 2001; Mills & Cross, 2006) สารเหล่านี้จะช่วยลดการทำปฏิกิริยาหรือการเกาะกับส่วนประกอบต่าง ๆ ของผิวหนังและส่งเสริมให้เกิดการนำส่งยาผ่านผิวหนังได้ดียิ่งขึ้น ระบบนำส่งยาผ่านทางผิวหนัง ได้แก่ ผลิตภัณฑ์ pour-on ซึ่งนิยมใช้ในสัตว์เคี้ยวเอื้องโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อนำส่งยาผ่านผิวหนังและเข้าไปออกฤทธิ์ ณ ตำแหน่งต่าง ๆ ในร่างกาย เช่น ป้องกันพยาธิในลำไส้ หรือเพื่อให้ยาคงอยู่ในกระแสโลหิตเพื่อป้องกันพยาธิภายนอก เช่น เห็บ เหา ไร และ เหลือบ เป็นต้น ผลิตภัณฑ์ pour-on ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด ได้แก่ Cydectin® (Virbac Animal Health), Ivomec® Pour-on (Merial) และ Dextomax® (Pfizer Animal Health) เป็นต้น

ระบบนำส่งยาผ่านทางดวงตา

ผลิตภัณฑ์เพื่อรักษาโรคที่ตาสัตว์ส่วนใหญ่มีการประยุกต์มาจากผลิตภัณฑ์ที่ใช้ในมนุษย์ รูปแบบของผลิตภัณฑ์ที่พบบ่อย ได้แก่ สารละลายใส ยาน้ำแขวนตะกอน และตำรับขี้ผึ้ง เป็นต้น อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของระบบนำส่งรูปแบบเดิม คือ ความเข้มข้นของยาในดวงตาอยู่ในระดับต่ำเนื่องจากภายหลังการหยอดตาหรือป้ายตาจะกระตุ้นการไหลของน้ำตา ทำให้ยาถูกชะล้างออกไป และส่งผลต่อประสิทธิภาพของการรักษา ซึ่งวิธีการแก้ไข คือ ควรมีการหยอดตาหรือป้ายตาวันละหลาย ๆ ครั้งเพื่อรักษาระดับความเข้มข้นของยาในดวงตา เพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าว ในมนุษย์จึงมีการพัฒนาระบบนำส่งรูปแบบอื่นเพื่อเพิ่มระยะเวลาในการสัมผัสของยากับดวงตา หรือเพิ่มประสิทธิภาพของการแทรกซึมของยาเข้าไปในนัยน์ตา และลดจำนวนครั้งหรือระยะเวลาในการให้ยา เช่น ไฮโดรเจล (hydrogels), ระบบนำส่งในรูปแบบฝัง (insert) หรือ ไอออนโตฟอเรซิส (iontophoresis) เป็นต้น (Baeyens et al., 1997)

ไฮโดรเจล คือ ระบบที่มีพอลิเมอร์เป็นตัวควบคุมการปลดปล่อยยา พอลิเมอร์ที่ใช้สามารถพองตัวได้ในน้ำหรือในสารละลายต่าง ๆ และก่อตัวเป็นเจลเพื่อเพิ่มคุณสมบัติในการยึดติดกับดวงตาและยากต่อการชะออกเมื่อน้ำตาไหล (Kim, Bae, & Okano, 1992) สารก่อเจลที่นิยมใช้ ได้แก่ เจลแลน กัม, พอลอกซาเมอร์, คาร์โบพอล, เซลลูโลสอะซิเตต พทาเลต, เมทิลเซลลูโลส และ คาร์โบเมอร์ ส่วนสารก่อเจลที่นิยมใช้ทำเป็นน้ำตาเทียม ได้แก่ กรดไฮยาลูโรนิก (Hy-Drop®), เซลลูโลส (Lacril®), พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (Liquifilm Tears®, Neo-Tear®) และ ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (Opsil tears®) เป็นต้น

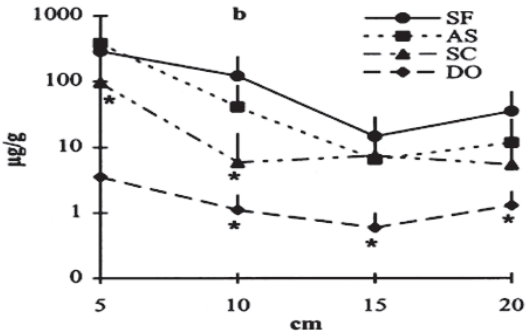
ระบบนำส่งในรูปแบบของการฝัง คือ รูปแบบของระบบที่ทำการฝังเข้าไปบริเวณมุมด้านล่างของเยื่อตาขาว ในระบบประกอบด้วยยาออกฤทธิ์และตัวพาซึ่งทำจากพอลิเมอร์ ระบบนำส่งดังกล่าวมีหลายประเภท ได้แก่ รูปแบบที่ละลายได้ในร่างกาย (soluble insert) ไม่ละลายในร่างกาย (insoluble insert) และ กร่อนได้

ในร่างกาย (bioerodible insert) เป็นต้น (Baeyens et al., 1997)

ระบบไอออนโตฟอเรซิส เป็นเทคนิคการส่งผ่านประจุ หรือ ไอออนของยา หรือ สารละลายที่สามารถแตกตัวได้เข้าสู่ร่างกายโดยการใช้กระแสไฟตรงเป็นตัวผลักไอออนผ่านเข้าไปในเนื้อเยื่ออย่างต่อเนื่อง (Baeyens et al., 1997) ระบบนี้ประกอบด้วยการส่งผ่านไอออนของยาผ่านทางกระจกตา (transcorneal) และผ่านส่วนตาขาว (transscleral) พบว่าเมื่อให้ยาโดยใช้วิธีไอออนโตฟอเรซิส สามารถเพิ่มระดับของยาในส่วนต่าง ๆ ในดวงตาได้ เช่น พบว่าระดับของ เดกซาเมทาโซนในกระจกตาของกระต่าย (Eljarrat-Binstock, Raiskup, Frucht-Pery, & Domb, 2005) และระดับยาไซโปรฟลอคซาซินไฮโดรคลอไรด์ในของเหลวคล้ายน้ำที่อยู่ในช่องระหว่างกระจกตากับเลนส์ตา (aqueous humor) เมื่อใช้เทคนิคไอออนโตฟอเรซิสมีความเข้มข้นเพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับการให้ยาแบบปกติ (Vaka, Sammeta, Day, & Murthy, 2008) นอกจากนี้ยังมีการพัฒนาระบบนำส่งใหม่ ๆ เช่น ระบบนำส่งชนิดอนุภาค (particulate delivery system) เพื่อนำส่งยาสำหรับรักษาโรคนัยน์ตา เช่น อนุภาคนาโน หรือ อนุภาคไมโคร ลิโปโซม (Law, Huang, & Chiang, 2000) หรือ เดนไดรเมอร์ (Spataro et al., 2010) เป็นต้น ซึ่งเทคโนโลยีดังกล่าวสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในวงการสัตวแพทย์ในอนาคต

ระบบนำส่งยาโดยเข้าทางเต้านม

การรักษาโรคเต้านมอักเสบในโคนมในปัจจุบัน นิยมให้การรักษาโดยให้ยาเฉพาะที่ผ่านการสอดเข้าทางรูหัวนม ความสำเร็จในการรักษา นอกเหนือจากปัจจัยด้านตัวโค ลักษณะของเชื้อ และ ลักษณะทางเภสัชวิทยาของยาแล้ว พบว่ารูปแบบของตำรับยาเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการกระจายตัวของยาในเต้านมและส่งผลถึงประสิทธิภาพในการรักษา ยาสอดเต้าที่มีจำหน่ายในท้องตลาดมีหลายรูปแบบ ได้แก่ รูปแบบของยาแขวนตะกอนในน้ำมัน (suspension in oil) ตำรับขี้ผึ้ง (ointment) หรือสารละลาย (solution) นอกจากรูปแบบของตำรับ ลักษณะของยาล้วนส่งผลต่อการกระจายตัวในเต้านม ยาที่มีคุณสมบัติชอบน้ำ (hydrophilic) จะกระจายตัวในน้ำนมดีกว่าบริเวณเนื้อเยื่อเต้านม ส่วนการซึมผ่านเข้าไปยังเนื้อเยื่อหรือเยื่อหุ้มเซลล์ต่าง ๆ ในเต้านม จนเข้าสู่กระแสเลือด ยาต้องอยู่ในรูปไม่แตกตัว (non-ionize) และไม่รวมกับไขมันต่าง ๆ ในเต้านม (Gruet, Maincent, Berthelot, & Kaltsatos, 2001; Gehring & Smith, 2006) ตัวพาต่าง ๆ ในตำรับ เช่น โซเดียม โดเดซิลซัลเฟต ส่งผลให้ความเข้มข้นของยา เช่น ออกซาซิลลินในเนื้อเยื่อเต้านมต่ำว่าตำรับที่ไม่มี โซเดียม โดเดซิลซัลเฟต (Ehinger & Kietzmann, 2000a) เนื่องจากสารดังกล่าวทำให้เกิดการระคายเคืองในหัวนม และส่งผลต่อการกระจายของยา หรือ อะลูมิเนียม โมโนสเตียเรต สามารถชะลอการปลดปล่อยยาออกสู่สิ่งแวดล้อม ส่งผลให้การดูดซึมของยาลดลง แต่สามารถกระจายตัวในเนื้อเยื่อเต้านมดี จึงนิยมผสมลงในตำรับยาสอดเต้าสำหรับแม่โคแห้งนม นอกจากนี้การเปลี่ยนรูปเกลือของยาสำคัญ เช่น การใช้เกลือเบนซาทีนของยา ส่งผลให้ยามีอนุภาคขนาดใหญ่ขึ้น และละลายน้ำได้น้อยจึงค่อย ๆ แตกตัวจากตำรับและสามารถคงอยู่ในเต้านมได้นาน นอกจากนี้พบว่าขนาดอนุภาคของยาสำคัญในตำรับส่งผลต่อการกระจายตัวของยาในเนื้อเยื่อเต้านม โดยพบว่าภายหลังการสอดตำรับยาเพนนิซิลินที่แขวนตะกอนในน้ำมัน การกระจายตัวของยาเพนนิซิลินซึ่งมีขนาดอนุภาคเล็กกว่ามีการกระจายตัวในเต้านมมากกว่าตำรับที่มีขนาดอนุภาคของยาใหญ่ขึ้น (Ehinger & Kietzmann, 2000a; Ehinger & Kietzmann, 2000b) (รูป 4) ยาสอดเต้าที่มียาพื้น (base) เป็นมิเนอรัลออยล์สามารถทำให้ยาคงอยู่ในสารคัดหลั่ง (secretion) ของเต้านมได้ยาวนานเมื่อเปรียบเทียบกับตำรับอื่นที่มีน้ำมันพืชเป็นยาพื้น ในปัจจุบันพบว่ายาสอดเต้าสำหรับแม่โคแห้งนมในท้องตลาดจะมีส่วนประกอบของ อะลูมิเนียม โมโนสเตียเรตและใช้ยาในรูปของเกลือเบนซาทีนเพื่อควบคุมการปลดปล่อยยาและให้ยาอยู่ในเต้านมได้เป็นระยะเวลานาน ส่วนยาสอดเต้าสำหรับใช้ในโครีดมักไม่มีอะลูมิเนียม โมโนสเตียเรตผสมอยู่



รูปที่ 4 ความเข้มข้นของยาเบนซิลเพนิซิลลินในเนื้อเยื่อเต้านม ณ ตำแหน่งที่ห่างจากหัวนมขึ้นไปในแนวดิ่งที่เวลา 3 ชั่วโมงภายหลังการใช้ยาสอดเต้าตำรับที่แตกต่างกัน SF: ตำรับยาในรูปยาน้ำแขวนตะกอนในน้ำมัน (อนุภาคยาละเอียด) AS:ตำรับยาในรูปสารละลาย SC:ตำรับยาในรูปยาน้ำแขวนตะกอนในน้ำมัน (อนุภาคยาใหญ่) DO:ตำรับยาดรายในรูป ointment (Ehinger & Kietzmann, 2000b)

อย่างไรก็ตามปัญหาในการรักษาโรคเต้านมอักเสบที่สำคัญ คือ ยาไปไม่ถึงในจุดที่มีการติดเชื้อ หรือเชื้อแบคทีเรียที่ยากต่อการรักษา เช่น เชื้อ *S.aureus* ซึ่งมีอัตราในการรักษาต่ำทั้ง ๆ ที่ไวต่อยาปฏิชีวนะ เนื่องจากเชื้อสามารถเข้าไปในเซลล์เยื่อบุเต้านมและเซลล์ฟาโกไซต์ เช่น เซลล์มาโครฟาจ หรือ ฤทธิ์ของยาลดลงเมื่อเจอความเป็นกรดของไลโซโซม นอกจากนี้ยาปฏิชีวนะที่ใช้ในตำรับยาสอดเต้าส่วนใหญ่ เช่น ยาในกลุ่มเบตาแลคแทม มักมีความคงตัวต่ำ และมีความเป็นกรดซึ่งมักแตกตัวเป็นประจุเมื่ออยู่ในเต้านม ทำให้ไม่สามารถผ่านเข้าเซลล์ได้ (Gruet, Maincent, Berthelot & Kaltsatos, 2001) หรือยาในกลุ่ม คลินดามัยซินซึ่งสามารถเข้าออกเซลล์ได้ดีจึงไม่สามารถรักษาระดับความเข้มข้นของยาในเซลล์ได้นาน นอกจากนี้อีกหนึ่งปัญหาสำหรับยาสอดเต้าสำหรับแม่โคแห้งนม คือ ยามักอยู่ในเต้านมได้ไม่ถึงช่วงท้ายของการแห้งนม ทำให้มีโอกาสติดเชื้อใหม่ช่วงก่อนคลอดและทำให้โคหลังคลอดใหม่แสดงอาการของโรคเต้านมอักเสบ (Gruet, Maincent, Berthelot & Kaltsatos, 2001) ดังนั้นการพัฒนาระบบนำส่งสำหรับยาสอดเต้าในอนาคตจึงมุ่งเน้นความสามารถของยาในการแทรกเข้าไปในเนื้อเยื่อเต้านม มีความคงตัวในเซลล์ ไม่ถูกทำลายด้วยสิ่งแวดล้อมในเต้านม มีการกระจายตัวของยาในเนื้อเยื่อเต้านมได้ในระดับสูงอย่างทั่วถึง และ สามารถกำจัดยาออกจากร่างกายอย่างรวดเร็ว เพื่อลดระยะเวลาในการหยุดยา สำหรับยาสอดเต้าในช่วงรีดนม หรือ ยาวนานเพียงพอในการป้องกันการติดเชื้อใหม่ในช่วงก่อนคลอดในตำรับยาสอดเต้าสำหรับแม่โคแห้งนม เพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าว จึงมีรายงานการพัฒนาระบบนำส่งชนิดอนุภาค เช่น ระบบอนุภาคไมโครเพื่อประยุกต์ใช้ในการรักษาโรคเต้านมอักเสบ เนื่องจากเป็นระบบนำส่งที่ได้รับการพิสูจน์แล้วว่า สามารถเข้าเซลล์ได้ดี ถูกเก็บกินโดยเซลล์ฟาโกไซต์ และ สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ วาสนาและคณะ (Chaisri, Hennink, Ampasavate, & Okonogi, 2010) รายงานการพัฒนาระบบนำส่งยาเซฟาเลกซินในอนุภาคไมโคร พบว่าอนุภาคที่เตรียมได้มีขนาดเล็ก สามารถกักเก็บยาได้ดี และมีฤทธิ์ในการต้านเชื้อ *S. aureus* และ *E. coli* สูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาที่ไม่ถูกกักเก็บในอนุภาค นอกจากนี้ Bodmeier และคณะ (Bodmeier, Chen, Davidson, & Hardee, 1997) ได้ทำการเตรียมอนุภาคไมโครในการกักเก็บยาเซฟติโอเฟอร์เพื่อใช้ในแม่โคแห้งนม พบว่าอนุภาคที่เตรียมได้มีการกักเก็บยาได้ดีและมีการปลดปล่อยยาอย่างต่อเนื่อง ซึ่งอาจพิจารณาประยุกต์ใช้ในการควบคุมโรคเต้านมอักเสบในอนาคต

ระบบนำส่งยาในรูปแบบนาโนเมดิซีน

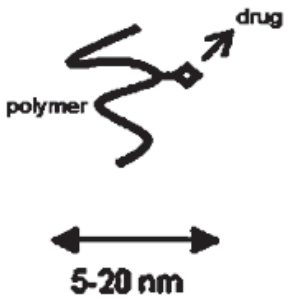
นาโนเมดิซิน คือ การประยุกต์ใช้นาโนเทคโนโลยีเพื่อการป้องกัน รักษา หรือ ช่วยในการวินิจฉัยโรค (Irache, Esparza, Gamazo, Agüeros, & Espuelas, 2011) ในปัจจุบันนาโนเมดิซินมีความสำคัญทางการแพทย์ เช่น การนำส่งยาไปยังเซลล์เป้าหมายเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของยาและลดความเป็นพิษต่อเซลล์ เช่น เซลล์มะเร็ง หรือเป็นตัวกักเก็บยาเพื่อปกป้องยาที่มีความคงตัวต่ำ เพิ่มการดูดซึมโดยเพิ่มการส่งผ่านยาผ่านเยื่อบุต่าง ๆ เพิ่มเภสัชจนศาสตร์ของยาและการกระจายตัวของยาหรือเพิ่มการเข้าสู่เซลล์เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของยาหรือควบคุมการปลดปล่อยยาให้อยู่ในอัตราและ

ปริมาณที่ต้องการ นอกจากนี้ยังมีส่วนช่วยในการพัฒนาหรือปรับปรุงกระบวนการในการวินิจฉัยต่าง ๆ

ในปัจจุบันระบบนำส่งยาที่พัฒนาและได้รับการพิสูจน์เพื่อใช้ในวงการแพทย์มีมากกว่า 25 รูปแบบ เช่น ผลึกขนาดนาโน (nanocrystal),การติดยาหรือโปรตีนบนโพลิเมอร์ (polymer–drug/protein conjugates), เดนไดรเมอร์ (dendrimer), พอลิเมอริกไมเซลล์ (polymeric micelle), พอลิเพล็กซ์ (polyplex), อนุภาคนาโนไขมันแข็ง (solid lipid nanoparticle), ลิโปโซม (liposome), อนุภาคนาโนพอลิเมอร์ (polymeric nanoparticle) (Irache, Esparza, Gamazo, Agüerus, & Espuelas, 2011; Couvreur & Vauthier, 2006) และอิมมูโน สติมูเลติงคอมเพล็กซ์ (immunostimulating complexes, ISCOMs) เป็นต้น

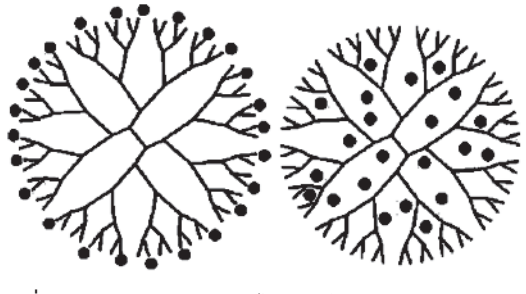
ผลึกขนาดนาโน คือ อนุภาคของยาในขนาดระดับนาโนเมตร เมื่อมีการกระจายตัวของยาในตัวกลางที่เป็นของเหลวจะเรียกว่า nanosuspension การที่ยามีขนาดอนุภาคเล็กในระดับนาโนเมตรจะเป็นการเพิ่มพื้นที่ผิว ส่งผลทำให้ยาละลายน้ำได้ดีขึ้น ช่วยเพิ่มการดูดซึมและเพิ่มชีวสมมูล (bioavailability) ของยา (Gao, Zhang, & Chen, 2008) ไม่ว่าจะเป็นโดยทางการกินหรือฉีด

การติดยาหรือโปรตีนบนโพลิเมอร์ เป็นเทคโนโลยีที่นำยาหรือโปรตีนจับกับตัวกลางที่เป็นพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดี ย่อยสลายได้ในร่างกาย ไม่เป็นพิษและสามารถกำจัดออกจากร่างกายได้ง่าย (รูป 5) ยาควรมีหมู่ฟังก์ชันที่สามารถจับกับพอลิเมอร์ได้ดี พอลิเมอร์ที่ใช้ ได้แก่ 2-ไฮดรอกซีโพรพิล เมทาคริเลต, พอลิเอทิลีน ไกลคอล, พอลิกลูตาเมต และอัลบูมิน เป็นต้น ประโยชน์ของการให้ยาจับกับพอลิเมอร์เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาที่อยู่อย่างอิสระ ได้แก่ การเพิ่มการซึมผ่านและการคงอยู่ของยาในเซลล์ต่าง ๆ เช่น เซลล์มะเร็ง ลดความเป็นพิษ เพิ่มการละลายของยาในของเหลวภายในร่างกาย และลดผลข้างเคียงจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน เป็นต้น (Irache, Esparza Gamazo, Agüerus, & Espuelas, 2011; Couvreur & Vauthier, 2006)



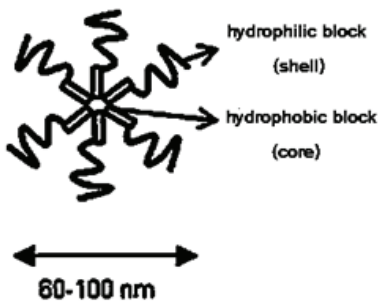
รูปที่ 5 แสดงลักษณะของยาหรือโปรตีนที่ติดบนพอลิเมอร์ (Irache et al., 2011)

เดนไดรเมอร์ เป็นระบบนำส่งยาที่มีรูปร่างสามมิติคล้ายต้นไม้เนื่องจากมีกิ่งก้านสาขา (รูป 6) โครงสร้างของเดนไดรเมอร์ประกอบด้วยส่วนสำคัญ 3 ส่วน ได้แก่ แกนกลาง (initiator core) และแขนงย่อยแตกเป็นกิ่งก้านสาขา (branching unit) ซึ่งประกอบด้วยหมู่ฟังก์ชั่นที่ซ้ำ ๆ กัน ซึ่งจะแตกกิ่งก้านออกมาจนสิ้นสุดที่ผิวชั้นนอกสุดที่เป็นหมู่ปลายสุด (terminal group) (Tomalia, 2005) คุณสมบัติของเดนไดรเมอร์จะขึ้นกับหมู่ปลายสุด โดยถ้าหมู่ปลายสุดของเดนไดรเมอร์เป็นหมู่ที่ชอบน้ำเดนไดรเมอร์จะมีคุณสมบัติในการละลายน้ำได้ ในการประยุกต์ใช้เดนไดรเมอร์เพื่อการนำส่งยาสามารถทำได้โดยการบรรจุยาลงไปบริเวณแกนกลางของเดนไดรเมอร์ หรือทำการเชื่อมต่อกับหมู่ฟังก์ชั่นรอบ ๆ เดนไดรเมอร์เพื่อนำส่งยาไปยังอวัยวะเป้าหมาย เดนไดรเมอร์มีหลายชนิด ได้แก่ พอลิอะมิโดเอมี เดนไดรเมอร์, พอลิโพรพิลีน อิมีน เดนไดรเมอร์, ไครัล เดนไดรเมอร์ และ แอมฟิฟิลิกเดนไดรเมอร์ (Tomalia, 2005; Yiyun, Zhenhua, Minglu, & Tongwen, 2008) เป็นต้น



รูปที่ 6 แสดงโครงสร้างของเดนไดรเมอร์ (Tomalia, 2005)

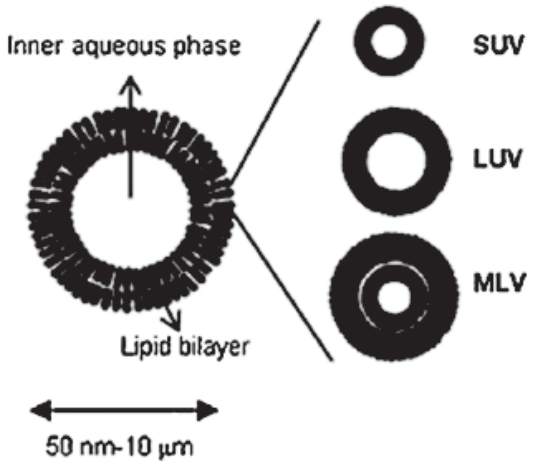
พอลิเมอริก ไมเซลล์ (Gao, zhang, & chen, 2008) เป็นระบบนำส่งที่มีขนาดเล็กระดับนาโนเมตรเพื่อใช้เป็นตัวนำส่งยาหรือโปรตีน พอลิเมอริกไมเซลล์ ประกอบด้วย โคพอลิเมอร์ที่มีโครงสร้างเป็น A-B diblock ซึ่งประกอบด้วยส่วนที่ไม่ชอบน้ำและชอบน้ำ (Jones & Leroux, 1999) การเตรียมไมเซลล์จะเตรียมในตัวกลางที่เป็นน้ำ โดยการเกิดไมเซลล์จะเกิดเมื่อความเข้มข้นของพอลิเมอร์สูงถึงค่าความเข้มข้นวิกฤตของไมเซลล์ (critical micelle concentration, CMC) โดยส่วนที่ไม่ชอบน้ำจะอยู่รวมกันภายในและหันส่วนที่ชอบน้ำออกมาอยู่ภายนอก โดยลักษณะโครงสร้างของอนุภาคที่ได้จะประกอบด้วย ชั้นนอก (shell) และชั้นในที่เป็นแกนกลาง (core) (Jones & Leroux, 1999) (รูป 7) ซึ่งมีประโยชน์ในการกักเก็บยาที่ละลายน้ำได้น้อย โดยยาเหล่านี้จะถูกกักเก็บในแกนกลาง ช่วยทำให้การละลายน้ำของยาดีขึ้น และยังทำให้ยามีความคงตัวเพิ่มมากขึ้นอีกด้วย พอลิเมอร์ที่ใช้ในการทำพอลิเมอริกไมเซลล์ ได้แก่ พอลิเอทิลีน ออกไซด์-พอลิโพรพิลีน ออกไซด์-พอลิเอทิลีน ออกไซด์ (A–B–A) ส่วนที่เป็นแกนกลางอาจประกอบด้วยพอลิเมอร์ เช่น พอลิแลคติก แอซิด พอลิคาโปรแลคโทน พอลิสไตรีน หรือ พอลิเมทิลเมทาคริเลต เป็นต้น (Jones & Leroux, 1999)



รูปที่ 7 พอลิเมอริกไมเซลล์ (Irache, Esparza, Gamazo, Agüerus, & Espuelas, 2011)

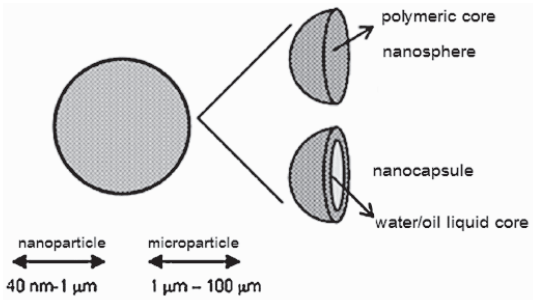
พอลิเพล็กซ์ คือ โครงสร้างซึ่งประกอบด้วยพอลิเมอร์และดีเอ็นเอ พอลิเมอร์ที่ใช้มักเป็นพอลิเมอร์ที่มีประจุบวก โดยพอลิเมอร์จะเกิดการรวมตัวกับดีเอ็นเอด้วยแรงแบบไอออนิค (ionic interaction) ระหว่างประจุบวกของพอลิเมอร์และหมู่ฟอสเฟตซึ่งเป็นประจุลบที่อยู่บนดีเอ็นเอ หรือ ยีน ส่วน ลิโปเพล็กซ์ (lipoplex) จะเป็นโครงสร้างที่ประกอบด้วยไขมันและดีเอ็นเอ ซึ่งจะช่วยปกป้องดีเอ็นเอจากการเสื่อมสลายและสามารถเข้าสู่เซลล์ได้ดีขึ้น พอลิเมอร์ประจุบวกที่ใช้ ได้แก่ ไดเอทิลอะมิโนเอทิล-เดกซ์แทรน, พอลิ (2-ไดเมทิลอะมิโนเอทิล เมทาคริลาไมด์) และ พอลิ แอล ไลซีน (X. Sun & Zhang, 2010) เป็นต้น

ลิโปโซม มีลักษณะเป็นอนุภาคหรือถุงเล็ก ๆ ที่เกิดจากการเรียงตัวของไขมันชนิดฟอสโฟลิปิดในสิ่งแวดล้อมซึ่งเป็นน้ำเกิดเป็นชั้นไขมันสองชั้น (lipid bilayer) เนื่องจาก ฟอสโฟลิปิด จะพยายามเรียงตัวโดยหันส่วนที่ชอบน้ำออกไปสัมผัสน้ำและซ่อนส่วนหางที่ไม่ชอบน้ำเข้าหากัน โครงสร้างของลิโปโซมที่สำคัญคือฟอสโฟลิปิดและคอเลสเตอรอล ลิโปโซมแบ่งออกได้หลายประเภทขึ้นกับปริมาณชั้นไขมันสองชั้นที่เรียงตัวกัน โดยแยกออกได้เป็น small unilamellar vesicle (SUV), large unilamellar vesicle (LUV) และ multilamellar vesicle (MLV) ซึ่งจะมีขนาดต่างกันเรียงจากน้อยไปมากตามลำดับ (รูป 8) และเนื่องจากส่วนประกอบของลิโปโซมมีฟอสโฟลิปิด คล้ายกับโครงสร้างของเยื่อหุ้มเซลล์ต่าง ๆ ลิโปโซมจึงสามารถเข้าสู่เซลล์ได้ดี และสามารถเป็นระบบนำส่งยาต่าง ๆ โดยสารหรือยาที่สามารถละลายน้ำได้ จะถูกเก็บไว้ในแกนกลางของลิโปโซม ส่วนสารที่ไม่สามารถละลายน้ำจะอยู่ตรงกลางของชั้นไขมันสองชั้นที่เรียงตัวกัน (Torchilin, 2005; Puri et al., 2009)



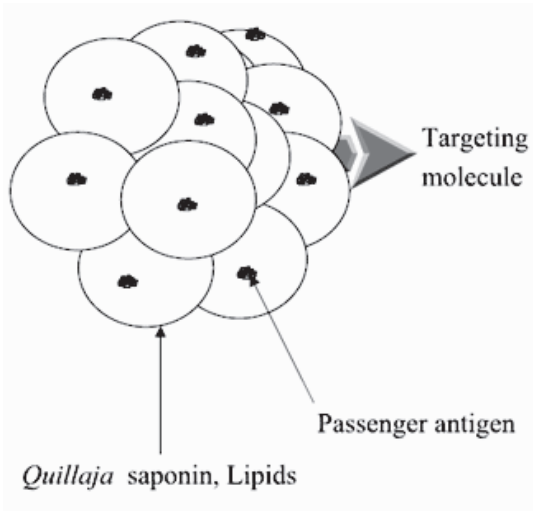
รูปที่ 8 โครงสร้างของลิโปโซม (Irache, Esparza, Gamazo, Agüerus, & Espuelas, 2011)

อนุภาคนาโนชนิดไขมันแข็ง (Solid lipid nanoparticle) เป็นระบบนำส่งที่มีการเตรียมอนุภาค โดยใช้หลักการของอิมัลชั่นชนิดน้ำมันในน้ำ แต่ใช้ไขมันที่แข็งตัวได้ เช่น ไตรกลีเซอไรด์และไขมันแข็งมากระจายในตัวกลางโดยให้แรงเพื่อลดขนาดของอนุภาค เช่น การใช้เครื่องสำหรับบดผสมตัวอย่างโดยใช้แรงดันสูง (high pressure homogenizer) และใช้สารลดแรงตึงผิว เป็นตัวทำให้อนุภาคคงตัวในตัวกลาง เมื่อเตรียมเสร็จและปล่อยให้อิมัลชั่นที่เตรียมได้เย็นตัวลง ไขมันจะแข็งตัวและห่อหุ้มสารสำคัญไว้ (Puri et al., 2009) อนุภาคนาโนพอลิเมอร์ คือ อนุภาคที่มีขนาดระดับนาโนเมตรที่ทำจากพอลิเมอร์ ลักษณะของอนุภาคประกอบด้วย 2 ลักษณะใหญ่ ๆ คือ นาโนสเฟียร์ ซึ่งยาและพอลิเมอร์ที่ใช้ทำอนุภาคกักเก็บยาจะรวมกันเป็นเนื้อเดียวกัน ส่วนนาโนแคปซูลมีลักษณะคือยาสำคัญจะถูกพอลิเมอร์ห่อหุ้มอยู่ด้านนอก (รูป 9) พอลิเมอร์ที่นำมาใช้ควรมีความปลอดภัยและสามารถย่อยสลายได้ภายในร่างกาย พอลิเมอร์แบ่งเป็น 2 ประเภทใหญ่ ๆ ได้แก่ พอลิเมอร์จากธรรมชาติและพอลิเมอร์สังเคราะห์ พอลิเมอร์จากธรรมชาติ ได้แก่ ไคโตซาน, ฮิวแมน ซีรั่ม อัลบูมิน เป็นต้น พอลิเมอร์สังเคราะห์ ได้แก่ พีแอลจีเอ พีจีเอ และพอลิไซยาโนอะคริเลต เป็นต้น การเตรียมอนุภาคมีหลายวิธี เช่น การระเหยตัวทำละลาย (solvent evaporation) และ พอลิเมอร์ไรเซชัน (polymerization) เป็นต้น (Chaisri, Hennink, Ampasavate, & Okonogig, 2010; Vauthier & Bouchemal, 2009)



รูปที่ 9 โครงสร้างของอนุภาคนาโนและอนุภาคไมโคร (Irache, Esparza, Gamazo, Agüerus, & Espuelas, 2011)

อิมมูโนสติมูเลติง คอมเพล็กซ์ เป็นอนุภาคทรงกลมขนาดประมาณ 40 นาโนเมตร เป็นระบบที่พัฒนาขึ้นเพื่อนำส่งวัคซีน เนื่องจากโครงสร้างของอิมมูโนสติมูเลติง คอมเพล็กซ์ประกอบด้วยซาโปนิน (quil A) (รูป 10) ซึ่งใช้เป็นแอดจูแวนต์ในวัคซีนสำหรับสัตว์ คอเลสเตอรอล และ ฟอสฟาติดิลโคลีน อิมมูโนสติมูเลติง คอมเพล็กซ์สามารถจับกับโปรตีนแอนติเจนของเชื้อไวรัสได้ดีทำให้กระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดีขึ้น (Morein, Hu, & Abusugra, 2004)



รูปที่ 10 แสดงโครงสร้างของอิมมูโนสติมูเลติง คอมเพล็กซ์ (Morein, Hu, & Abusugra, 2004)

การประยุกต์ใช้ระบบนำส่งยาในรูปแบบนาโนเมดิซีน

ในปัจจุบันระบบนำส่งยารูปแบบนาโนเมดิซีนที่มีการวิจัยและประยุกต์ใช้ในวงการแพทย์ในรูปแบบทางการค้า ได้แก่ Emend® ซึ่งเป็นผลึกขนาดนาโนของยาเพื่อใช้แก้อาเจียนในผู้ป่วยโรคมะเร็ง หรือ Oncaspar® ซึ่งเป็นการเชื่อมต่อระหว่างโมเลกุลของยา แอล-แอสพาราจิเนส กับพอลิเอทิลีน ไกลคอล เพื่อใช้ สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดเอแอลแอล (acute lymphoblastic leukemia) หรือ Estrasorb® ซึ่งเป็นพอลิเมอริกไมเซลล์ในการนำส่งฮอร์โมนเอสตร้าไดออล และ AmBisome® ซึ่งเป็นลิโปโซมในการนำส่งยาแอมโฟเทอริซิน บี เพื่อใช้รักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อรา Inflexal® ซึ่งเป็นวัคซีนสำหรับป้องกันการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ และ Abraxane® ซึ่งเป็นรูปแบบของอนุภาคนาโนของอัลบูมินในการนำส่งยาแพคลิแท็กเซล สำหรับรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งเต้านม เป็นต้น (Irache, Esparza, Gamazo, Agüerus, & Espuelas, 2011) ส่วนระบบนำส่งยาในสัตว์กำลังอยู่ระหว่างการวิจัยและพัฒนา ตัวอย่างของงานวิจัยในการประยุกต์ใช้นาโนเทคโนโลยีในการนำส่งยาหรือเพื่อการวินิจฉัยโรคในสัตว์ ได้แก่ การใช้อนุภาคนาโนของทองคำ (gold nanoparticle) ในการวินิจฉัยความเครียดที่เกิดขึ้นในสุนัข โดยวัดจากปริมาณอิมมูโนโกลบูลิน เอ ในน้ำลายโดยอาศัยหลักการอิมมูโนโครมาโตกราฟฟิค (immunochromatographic assay) (Takahashi et al., 2009) เนื่องจากวิธีอีไลซ่า (ELISA) ซึ่งเป็นวิธีดั้งเดิมใช้ระยะเวลาในการตรวจยาวนานและมีกระบวนการทำที่ซับซ้อนและต้นทุนสูง ส่วนการวิจัยในด้านการรักษา ได้แก่ การใช้อนุภาคนาโนของไคโตซานของแอนติเซนซ์ โอลิโกนิวคลีโอไทด์ (antisenseoligo-nucleotide) (Föger et al., 2006) ในการรักษาเชื้อ *Plasmodium falciparum* ที่อาศัยในเม็ดเลือดแดง พบว่าอนุภาคนาโนของแอนติเซนซ์ โอลิโกนิวคลีโอไทด์สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ plasmodium ดีกว่าสารที่ไม่ถูกจับในอนุภาคนาโน (90%, 65%) นอกจากนี้ยังมีรายงานประสิทธิภาพของอนุภาคนาโนของพอลิไอโซบิวทิลไซยาโนอะคริเลตในการนำส่งยาแอมพิซิลลิน ในการรักษาหนูไมซ์ที่ติดเชื้อ *Salmonella typhimurium* พบว่าหนูที่ได้รับการรักษาด้วยอนุภาคนาโนเพียงครั้งเดียวรอดชีวิตทั้งหมด ส่วนหนูที่ไม่ได้รับการรักษาตายหลังจากทำการฉีดเชื้อภายใน 10 วัน (Fattal, Youssef, Couvreur, & Andremont, 1989; Legrand, Barratt, Mosqueira, Fessi, & Devissaguet, 1999) นอกจากนี้ มีรายงานการใช้ลิโปโซม (Vitas, Díaz, & Gamazo, 1996) และอนุภาคนาโนของพอลิเมอร์พีแอลจีเอในการนำส่งยาเจนตามัยซิน (Prior et al., 2002; Lecároz, Blanco-Prieto, Burrell, & Gamazo, 2006) เพื่อกำจัดเชื้อ *Brucella abortus* ในเซลล์โมโนไซต์ของหนู พบว่าอนุภาคนาโนสามารถสะสมในเซลล์เพาะเลี้ยง และยังสามารถกระจายไปยังตับและม้ามของหนูได้อีกด้วย (Prior, Gander, Lecároz, Irache, & Gamazo, 2004) และมีรายงานการใช้ อินเตอร์เฟอรอน-แกมมา ในอนุภาคนาโนของอัลบูมินเพื่อลดปริมาณเชื้อ *Brucella abortus* ในม้าม (Segura, Gamazo, Irache, & Espuelas, 2007) และรายงานการใช้สเตรปโตมัยซิน และ ดอกซีไซคลินในอนุภาคนาโนเพื่อลดปริมาณเชื้อ *Brucella melitensis* ในตับและม้ามในหนูสายพันธ์ BALB (Seleem et al., 2009) หรือ การใช้อนุภาคนาโนของเงิน (silver nanoparticle) ในการยับยั้งเชื้อ *Staphylococcus aureus* ที่เพาะแยกได้จากน้ำนมโคที่เป็นโรคเต้านมอักเสบแบบไม่แสดงอาการ พบว่าอนุภาคนาโนของเงินมีประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียมากกว่าเงินที่มีอนุภาคขนาดใหญ่ เนื่องจากอนุภาคที่มีขนาดเล็กทำให้มีพื้นที่ผิวในการสัมผัสและออกฤทธิ์ต่อเชื้อดีกว่า (Yeo, Lee, & Jeong, 2003) นอกจากนี้นาโนเมดิซินยังถูกนำมาประยุกต์ใช้เพื่อนำส่งวัคซีนในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันในสัตว์ ได้แก่ อิมมูโนสติมูเลติง คอมเพล็กซ์ ลิโปโซม ไวโรโซม อาร์คีโอโซม อนุภาคนาโน และ ไมเซลล์ เป็นต้น

สรุป

ระบบนำส่งยาเพื่อใช้ในวงการสัตวแพทย์มีหลากหลายรูปแบบ วัตถุประสงค์หลัก คือ ระบบนำส่งที่มุ่งเน้นการควบคุมการปลดปล่อยยาและสะดวกในการใช้งานในสัตว์ การพัฒนาระบบนำส่งยาในสัตว์แต่ละชนิดอาจมีรูปแบบของระบบนำส่งที่มีความเหมาะสมที่แตกต่างกันเนื่องจากโครงสร้างและการทำงานต่างกัน ซึ่งในปัจจุบันนาโนเทคโนโลยีได้มีบทบาทในการพัฒนาระบบนำส่งยามากยิ่งขึ้นในมนุษย์ ซึ่งอาจนำมาประยุกต์ใช้ในการนำส่งยาในสัตว์ในอนาคตได้

เอกสารอ้างอิง

Baeyens, V., Percicot, C., Zignani, M., Deshpande, A. A., Kaltsatos, V., & Gurny, R. (1997). Ocular drug delivery in veterinary medicine. *Advanced Drug Delivery Reviews, 28*(3), 335–361. doi:10.1016/S0169-409X(97)00088-4

Barros, A. T., Alison, M. W., Jr, & Foil, L. D. (1999). Evaluation of a yearly insecticidal ear tag rotation for control of pyrethroid-resistant horn flies (Diptera: Muscidae). *Veterinary parasitology, 82*(4), 317–325.

Bodmeier, R., Chen, H., Davidson, R. G., & Hardee, G. E. (1997). Microencapsulation of antimicrobial ceftiofur drugs. *Pharmaceutical development and technology, 2*(4), 323–334. doi:10.3109/10837459709022631

Bowersock, T.L., & Martin, S. (1999). Vaccine delivery to animals. *Advanced drug delivery reviews, 38*(2), 167–194.

Buckwalter, F. H., & Dickison, H. L. (1958). The effect of vehicle and particle size on the absorption, by the intramuscular route, of procaine penicillin g suspensions. *Journal of the American Pharmaceutical Association, 47*(9), 661–666. doi:10.1002/jps.3030470914

Cardinal, J. R. (1997). Intraruminal devices. *Advanced Drug Delivery Reviews, 28*(3), 303–322. doi:10.1016/S0169-409X(97)00086-0

Chaisri, W., Hennink, W. E., Ampasavate, C., & Okonogi, S. (2010). Cephalexin microspheres for dairy mastitis: effect of preparation method and surfactant type on physicochemical properties of the microspheres. *AAPS PharmSciTech, 11*(2), 945–951. doi:10.1208/s12249-010-9453-5

Chebel, R. C., Al-Hassan, M. J., Fricke, P. M., Santos, J. E. P., Lima, J. R., Martel, C. A., ... Ax, R. L. (2010). Supplementation of progesterone via controlled internal drug release inserts during ovulation synchronization protocols in lactating dairy cows. *Journal of dairy science, 93*(3), 922–931. doi:10.3168/jds.2009-2301

Couvreur, P., & Vauthier, C. (2006). Nanotechnology: intelligent design to treat complex disease. *Pharmaceutical research, 23*(7), 1417–1450. doi:10.1007/s11095-006-0284-8

Ehinger, A. M., & Kietzmann, M. (2000a). Tissue distribution of oxacillin and ampicillin in the isolated perfused bovine udder. *Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine, 47*(3), 157–168.

Ehinger, A. M., & Kietzmann, M. (2000b). Tissue distribution of benzylpenicillin after intramammary administration in the isolated perfused bovine udder. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 23*(5), 303–310.

Eljarrat-Binstock, E., Raiskup, F., Frucht-Pery, J., & Domb, A. J. (2005). Transcorneal and transscleral iontophoresis of dexamethasone phosphate using drug loaded hydrogel. *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society, 106*(3), 386–390. doi:10.1016/j.jconrel.2005.05.020

Fattal, E., Youssef, M., Couvreur, P., & Andremont, A. (1989). Treatment of experimental salmonellosis in mice with ampicillin-bound nanoparticles. *Antimicrobial agents and chemotherapy, 33*(9), 1540–1543.

Föger, F., Noonpakdee, W., Loretz, B., Joojuntr, S., Salvenmoser, W., Thaler, M., & Bernkop-Schnürch, A. (2006). Inhibition of malarial topoisomerase II in Plasmodium falciparum by antisense nanoparticles. *International journal of pharmaceutics, 319*(1-2), 139–146. doi:10.1016/j.ijpharm.2006.03.034

Gao, L., Zhang, D., & Chen, M. (2008). Drug nanocrystals for the formulation of poorly soluble drugs and its application as a potential drug delivery system. *Journal of Nanoparticle Research, 10*(5), 845–862. doi:10.1007/s11051-008-9357-4

Gehring, R., & Smith, G. W. (2006). An overview of factors affecting the disposition of intramammary preparations used to treat bovine mastitis. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 29*(4), 237–241. doi:10.1111/j.1365-2885.2006.00750.x

Gruet, P., Maincent, P., Berthelot, X., & Kaltsatos, V. (2001). Bovine mastitis and intramammary drug delivery: review and perspectives. *Advanced drug delivery reviews, 50*(3), 245–259.

Irache, J. M., Esparza, I., Gamazo, C., Agüeros, M., & Espuelas, S. (2011). Nanomedicine: novel approaches in human and veterinary therapeutics. *Veterinary parasitology, 180*(1-2), 47–71. doi:10.1016/j.vetpar.2011.05.028

Jones, M., & Leroux, J. (1999). Polymeric micelles - a new generation of colloidal drug carriers. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics: official journal of Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V, 48*(2), 101–111.

Kim, S. W., Bae, Y. H., & Okano, T. (1992). Hydrogels: swelling, drug loading, and release. *Pharmaceutical research, 9*(3), 283–290.

Kumar, R., Phogat, J., Mann, J., Singh, U., & Sharma, A. (2011). Estrus induction and fertility response in anestrus mares with exogenous progesterone releasing device

(CIDR-B) during late breeding season. *Biology and Medicine, 3*(2), 359–364.

Kydonieus, A. (1992). *Treatise on Controlled Drug Delivery: Fundamentals, Optimization, Application.* New York: Marcel Deckker.

Law, S. L., Huang, K. J., & Chiang, C. H. (2000). Acyclovir-containing liposomes for potential ocular delivery. Corneal penetration and absorption. *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society, 63*(1-2), 135–140.

Lecároz, C., Blanco-Prieto, M. J., Burrell, M. A., & Gamazo, C. (2006). Intracellular killing of Brucella melitensis in human macrophages with microsphere-encapsulated gentamicin. *The Journal of antimicrobial chemotherapy, 58*(3), 549–556. doi:10.1093/jac/dkl257

Legrand, P., Barratt, G., Mosqueira, V., Fessi, H., & Devissaguet, J. (n.d.). Polymeric nanocapsules as drug delivery systems: A review. *pharmaceutical science and technology, 9*(5), 441–418.

Magnusson, B. M., Walters, K. A., & Roberts, M. S. (2001). Veterinary drug delivery: potential for skin penetration enhancement. *Advanced drug delivery reviews, 50*(3), 205–227.

Mashak, A., & Rahimi, A. (2009). Silicone polymers in controlled drug delivery systems: a review. *Iranian Polymer Journal, 18,* 279–295.

McGuire, W. J., Larson, R. L., & Kiracofe, G. H. (1990). Syncro-mate B induces estrus in ovariectomized cows and heifers. *Theriogenology, 34*(1), 33–37.

Mills, P. C., & Cross, S. E. (2006). Transdermal drug delivery: basic principles for the veterinarian. *Veterinary journal (London, England: 1997), 172*(2), 218–233. doi:10.1016/j.tvjl.2005.09.006

Morein, B., Hu, K.F., & Abusugra, I. (2004). Current status and potential application of ISCOMs in veterinary medicine. *Advanced drug delivery reviews, 56*(10), 1367–1382. doi:10.1016/j.addr.2004.02.004

Murugavel, K., Antoine, D., Raju, M. S., & López-Gatius, F. (2009). The effect of addition of equine chorionic gonadotropin to a progesterone-based estrous synchronization protocol in buffaloes (Bubalus bubalis) under tropical conditions. *Theriogenology, 71*(7), 1120–1126. doi:10.1016/j.theriogenology.2008.12.012

Prior, S., Gander, B., Blarer, N., Merkle, H. P., Subirá, M. L., Irache, J. M., & Gamazo, C. (2002). In vitro phagocytosis and monocyte-macrophage activation with poly (lactide) and poly(lactide-co-glycolide) microspheres. *European journal of pharmaceutical sciences: official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences, 15*(2), 197–207.

Prior, S., Gander, B., Lecároz, C., Irache, J. M., & Gamazo, C. (2004). Gentamicin-loaded microspheres for reducing the intracellular Brucella abortus load in infected monocytes. *The Journal of antimicrobial*

chemotherapy, 53(6), 981–988. doi:10.1093/jac/dkh227

Puri, A., Loomis, K., Smith, B., Lee, J.H., Yavlovich, A., Heldman, E., & Blumenthal, R. (2009). Lipid-Based Nanoparticles as Pharmaceutical Drug Carriers: From Concepts to Clinic. *Critical reviews in therapeutic drug carrier systems, 26*(6), 523–580.

Rathbone, M. J., Macmillan, L. K., Bunt, C. R., & Shane Burggraaf. (1997). Conceptual and commercially available intravaginal veterinary drug delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews, 28*(3), 363–392. doi:10.1016/S0169-409X(97)00089-6

Rathbone, M. J., & Martinez, M. N. (2002). Modified release drug delivery in veterinary medicine. *Drug discovery today, 7*(15), 823–829.

Rothen-Weinhold, A. Gurny, R. & Dahn, M. (2000). Formulation and technology aspects of conrolled drug delivery in animals. *Pharmaceutical science & technology today, 3*(7), 222–231.

Segura, S., Gamazo, C., Irache, J. M., & Espuelas, S. (2007). Gamma interferon loaded onto albumin nanoparticles: in vitro and in vivo activities against Brucella abortus. *Antimicrobial agents and chemotherapy, 51*(4), 1310–1314. doi:10.1128/AAC.00890-06

Seleem, M. N., Jain, N., Pothayee, N., Ranjan, A., Riffle, J. S., & Sriranganathan, N. (2009). Targeting Brucella melitensis with polymeric nanoparticles containing streptomycin and doxycycline. *FEMS microbiology letters, 294*(1), 24–31. doi:10.1111/j.1574-6968.2009.01530.x

Spataro, G., Malecaze, F., Turrin, C.-O., Soler, V., Duhayon, C., Elena, P.P., ... Caminade, A.-M. (2010). Designing dendrimers for ocular drug delivery. *European journal of medicinal chemistry, 45*(1), 326–334. doi:10.1016/j.ejmech.2009.10.017

Sun, X., & Zhang, N. (2010). Cationic polymer optimization for efficient gene delivery. *Mini reviews in medicinal chemistry, 10*(2), 108–125.

Sun, Y., Scruggs, D. W., Peng, Y., Johnson, J. R., & Shukla, A. J. (2004). Issues and challenges in developing long-acting veterinary antibiotic formulations. *Advanced drug delivery reviews, 56*(10), 1481–1496. doi:10.1016/j.addr.2004.02.009

Tada, O., Masamha, B., & Gadzirayi, C. T. (2010). Efficacy of Crestar (progesterone analogue) and Prosolvin (prostaglandin analogue) in heat synchronization of indigenous smallholder dairy and commercial beef cows. *Electronic Journal of Environmental, Agricultural and Food Chemistry, 9*(2), 385–394.

Takahashi, A., Uchiyama, S., Kato, Y., Yuhi, T., Ushijima, H., Takezaki, M., ... Nagatani, N. (2009). Immunochromatographic assay using gold nanoparticles for measuring salivary secretory IgA in dogs as a stress marker. *Science and Technology of*

Advanced Materials, 10(3), 034604. doi:10.1088/1468-6996/10/3/034604

Tomalia, D. A. (2005). Birth of a new macromolecular architecture: dendrimers as quantized building blocks for nanoscale synthetic polymer chemistry. *Progress in Polymer Science, 30*(3-4), 294–324.

Torchilin, V. P. (2005). Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nature reviews. Drug discovery, 4*(2), 145–160. doi:10.1038/nrd1632

Vaka, S. R. K., Sammeta, S. M., Day, L. B., & Murthy, S. N. (2008). Transcorneal iontophoresis for delivery of ciprofloxacin hydrochloride. *Current eye research, 33*(8), 661–667. doi:10.1080/02713680802270945

Vandamme, T. F., & Ellis, K. J. (2004). Issues and challenges in developing ruminal drug delivery systems. *Advanced drug delivery reviews, 56*(10), 1415–1436. doi:10.1016/j.addr.2004.02.011

Vauthier, C., & Bouchemal, K. (2009). Methods for the preparation and manufacture of polymeric nanoparticles. *Pharmaceutical research, 26*(5), 1025–1058. doi:10.1007/s11095-008-9800-3

Vitas, A. I., Díaz, R., & Gamazo, C. (1996). Effect of composition and method of preparation of liposomes on their stability and interaction with murine monocytes infected with Brucella abortus. *Antimicrobial agents and chemotherapy, 40*(1), 146–151.

Winzenburg, G., Schmidt, C., Fuchs, S., & Kissel, T. (2004). Biodegradable polymers and their potential use in parenteral veterinary drug delivery systems. *Advanced drug delivery reviews, 56*(10), 1453–1466. doi:10.1016/j.addr.2004.02.008

Yeo, S. Y., Lee, H. J., & Jeong, S. H. (2003). Preparation of nanocomposite fibers for permanent antibacterial effect. *Journal of Materials Science, 38*(10), 2143–2147. doi:10.1023/A:1023767828656

Yiyun, C., Zhenhua, X., Minglu, M., & Tongwen, X. (2008). Dendrimers as drug carriers: Applications in different routes of drug administration. *Journal of Pharmaceutical Sciences, 97*(1), 123–143. doi:10.1002/jps.21079