

ไทโอเมอร์ : พอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกรุ่นใหม่สำหรับระบบนำส่งยาผ่านเยื่อเมือก

THIOMERS: A NEW GENERATION MUCOADHESIVE POLYMER FOR TRANSMUCOSAL DRUG DELIVERY SYSTEMS

ประสพชัย ทองไหลรวม และ ปราณีต โอปะณะโสภิต*

กลุ่มวิจัยและพัฒนานวัตกรรมสีเขียวทางเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

*ติดต่อผู้พิมพ์ : opraneet@hotmail.com

PRASOPCHAI TONGLALROUM AND PRANEET OPANASOPIT*

Pharmaceutical Development of Green Innovations Group (pdgig),

Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace, Nakhon Pathom

*Corresponding Author: opraneet@hotmail.com

บทคัดย่อ

ปัจจุบันการพัฒนาการนำส่งยากำลังได้รับความสนใจอย่างต่อเนื่อง แนวความคิดเกี่ยวกับการยึดติดเยื่อเมือกได้รับความสนใจมากขึ้นในช่วงสองทศวรรษที่ผ่านมา และเป็นแนวทางในการพัฒนารูปแบบยาที่มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น พอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกแรกยึดติดกับเยื่อเมือกอย่างไม่จำเพาะเจาะจงและยึดติดได้ไม่ยาวนาน เนื่องจากโดยทั่วไปพันธะเคมีระหว่างพอลิเมอร์กับเยื่อเมือกหรือพื้นผิวเนื้อเยื่อมักไม่ใช่พันธะโควาเลนต์ อย่างไรก็ตามพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกรุ่นใหม่ มีความสามารถในการสร้างพันธะโควาเลนต์ หรือพันธะไดซัลไฟด์กับเยื่อเมือก ไทโอเมอร์เป็นพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกประเภทหนึ่งซึ่งมีการเติมหมู่ไทออล (SH) เข้าไปในสายพอลิเมอร์ ซึ่งหมู่ไทออลนี้สามารถเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันกับกรดอะมิโนซิสเทอีน (cysteine) ที่เป็นองค์ประกอบในเยื่อเมือกเกิดเป็นพันธะไดซัลไฟด์ จึงมีผลทำให้ไทโอเมอร์มีคุณสมบัติในการยึดติดเยื่อเมือกที่ดีกว่าพอลิเมอร์ทั่วไป นอกจากนั้นคุณสมบัติในการดึงน้ำเข้าสู่พอลิเมอร์และการยับยั้งเอนไซม์บางชนิดซึ่งช่วยลดการทำลายยาหรือโปรตีนที่นำส่งและผลต่อการเปิดของ tight junction จึงทำให้ไทโอเมอร์มีผลอย่างมากในการเพิ่มการซึมผ่านของยาต่างๆ ผ่านเยื่อเมือก ด้วยเหตุผลดังกล่าวมาแล้วนี้ ไทโอเมอร์จึงเป็นพอลิเมอร์ทางเลือกที่มีศักยภาพในการนำส่งยาผ่านเยื่อเมือกที่บริเวณต่าง ๆ ได้แก่ กระพุ้งแก้ม เยื่อบุตา ช่องคลอด เยื่อบุช่องท้อง และทางเดินอาหาร เป็นต้น

คำสำคัญ : ไทโอเมอร์, พอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือก, เยื่อเมือก, การนำส่งยา

Abstract

Recently, considerable attention has been focused on the development of alternative drug delivery systems. The concept of mucoadhesion has gained growing interest in pharmaceutical technology over the past two decades and may provide opportunities for novel or highly efficient dosage forms. The first generation of mucoadhesive polymers adheres to the mucus non-specifically, and suffers short retention times. The chemical interactions between mucoadhesive polymers and the mucus or tissue surfaces are generally non-covalent in nature. However, newer polymers are capable of forming covalent bonds with the mucus and the underlying cell

layers, and hence, exhibit improved chemical interactions. A new generation of mucoadhesive polymers is thiolated polymer, these novel polymers are efficient to form covalent bonds or disulfide bonds. Thiomers are mucoadhesive basic polymers, having a property thiol bearing side chains. In thiol or disulfide reactions having an oxidation process in which disulfide bonds are formed between polymers and cysteine-rich subdomains of mucus glycoproteins. Because of this property they exhibit higher mucoadhesive properties than the corresponding unthiolated polymers. Furthermore, the thiomers-type mucoadhesive polymers have also been attributed to their ability to open up the tight junctions by absorbing the water from the epithelial cells and inhibiting enzymes which degrade the drugs or protein drugs in the delivery system. Their capabilities in the opening of tight junction make them potential for increasing mucus membrane permeability of various drugs. Thus, thiomers are alternative polymers which have the potential in transmucosal drug delivery that may be applicable in various fields of drug delivery, for example, buccal, ophthalmic, vaginal, nasal, and gastrointestinal drug deliveries.

Keyword: thiomers, mucoadhesive polymer, mucosal membrane, drug delivery

บทนำ

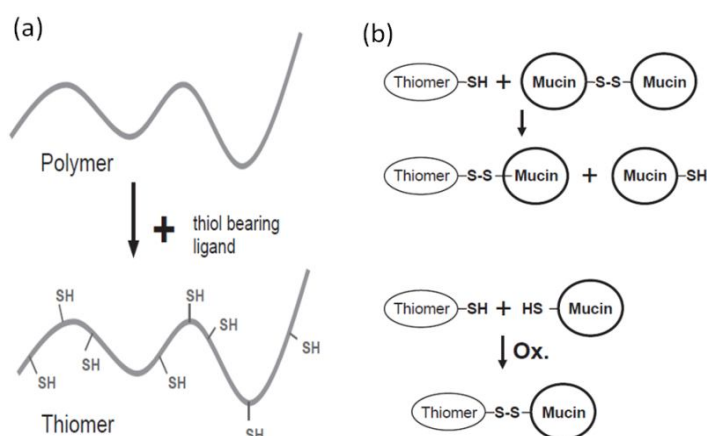
แนวความคิดเกี่ยวกับการยึดติดเยื่อเมือกได้ริเริ่มครั้งแรกในปี ค.ศ. 1980 จากการค้นพบของนักวิจัยซึ่งพยายามหาแนวทางในการปรับปรุงคุณสมบัติการยึดติดเยื่อเมือกของพอลิเมอร์โดยวิธีต่างๆ อาทิ การใช้พอลิเอทิลีนไกลคอล (polyethylene glycol, PEG) ในการเป็นตัวส่งเสริมการยึดติดของไฮโดรเจล¹ การพัฒนาพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติยึดติดเยื่อเมือกโดยการควบคู่ (polymer adhesion conjugate)^{2,3} เป็นต้น ตั้งแต่นั้นมาแนวความคิดเกี่ยวกับการยึดติดเยื่อเมือกนี้ จึงได้รับความสนใจมากขึ้นจากนักวิจัยทั่วโลก ประโยชน์ของระบบนำส่งยาแบบยึดติดเยื่อเมือกเมื่อเริ่มแรกพบว่าเป็นระบบที่มีศักยภาพในการเพิ่มระยะเวลาในการปลดปล่อยยาที่บริเวณจุดซึม และช่วยให้ระบบนำส่งยาสัมผัสใกล้ชิดกับเยื่อเมือก ที่เป็นตัวขวางกั้นในการนำส่งยาผ่านเยื่อเมือก จึงทำให้ความเข้มข้นของยา ณ บริเวณจุดซึมสูงขึ้น ส่งผลให้เพิ่มอัตราและปริมาณการดูดซึมของยา โดยมีความคาดหวังที่จะช่วยเพิ่มชีวประสิทธิภาพของยาที่ดูดซึมได้น้อย เช่น ยาประเภทเพปไทด์หรือโปรตีน แต่ได้มีการค้นพบในภายหลังว่าพอลิเมอร์ยึดติดบางชนิดสามารถช่วยเพิ่มการซึมผ่านของยาหรือเพปไทด์ (peptide) ผ่านเนื้อเยื่อบุผิวทางช่องว่างระหว่าง

เซลล์ (paracellular pathway) โดยการทำให้เกิดช่องว่างระหว่างเซลล์ นอกจากนี้พบว่าพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกบางชนิดมีความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์บางชนิดได้อีกด้วย

โดยทั่วไปพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกสามารถแบ่งออกได้เป็น พอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกรุ่นแรก (first generation mucoadhesive polymer) และพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือก รุ่นที่สอง (second generation mucoadhesive polymer)⁴ ซึ่งพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกรุ่นแรกนั้นมีความสามารถในการยึดติดกับเยื่อเมือกได้อย่างไม่จำเพาะเจาะจง และมักยึดติดได้ในระยะเวลาไม่ยาวนานเพียงพอ เนื่องจากแรงยึดติดที่เกิดขึ้นระหว่างพอลิเมอร์กับเยื่อเมือกนั้นมักเป็นแรงยึดติดที่ไม่ใช่พันธะโควาเลนต์ จึงให้แรงยึดติดที่อ่อน และอาจไม่มีศักยภาพเพียงพอในการนำส่งยาแบบเฉพาะที่ ส่วนพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกรุ่นใหม่มีประสิทธิภาพในการยึดติดกับเยื่อเมือกได้ดีกว่า เนื่องจากมีความสามารถในการสร้างพันธะโควาเลนต์กับเยื่อเมือก รวมทั้งบางตัวมีคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์บางชนิด และมีคุณสมบัติจำเพาะกับเนื้อเยื่อบุผิวบางตำแหน่ง ส่งผลให้พอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกรุ่นใหม่มีศักยภาพมากขึ้นในการนำส่งยาผ่านเยื่อเมือกทั้งแบบเฉพาะที่และแบบให้ทั่วร่างกาย

โดยทั่วไปพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกนุ่มใหม่หรือรุ่นที่สองนั้นสามารถจำแนกออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่ ๆ ได้แก่ thiolated mucuadhesive polymer (ไทโอเมอร์), lectin-mediated bioadhesive polymers และ bacterial adhesion แต่ในบทความนี้จะขอกล่าวถึงเฉพาะ thiolated mucuadhesive polymer หรือที่เรียกว่า “ไทโอเมอร์” เพียงเท่านั้น

ไทโอเมอร์คืออะไร



ภาพที่ 1 (a) ไทโอเมอร์ (b) กลไกการสร้างพันธะไดซัลไฟด์ระหว่างไทโอเมอร์และเยื่อเมือก⁵

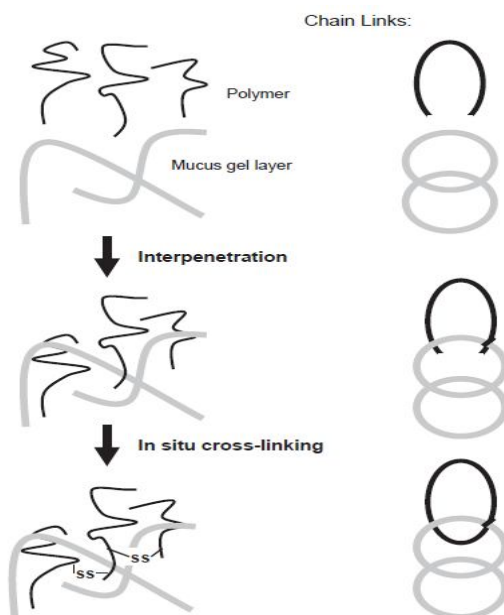
กลไกที่เกี่ยวข้องในการเพิ่มการยึดติดเยื่อเมือกของไทโอเมอร์

การเพิ่มการยึดติดเยื่อเมือกของไทโอเมอร์นั้นเป็นผลมาจากการสร้างพันธะไดซัลไฟด์ระหว่างไทโอเมอร์กับชั้นเยื่อเมือก ซึ่งยืนยันโดยผลการทดลองจากการศึกษาวิจัยต่าง ๆ เช่น Leitner และคณะได้ศึกษาการเกิดพันธะไดซัลไฟด์ระหว่างไทโอเมอร์กับชั้นเยื่อเมือก โดยใช้วิธีที่ต่างกันไป 4 วิธี คือ วิชยากระแส (rheology), การแพร่ (diffusion), การซึมผ่านเจล (gel permeation) และการยึดติดเยื่อเมือก (mucoudhesion)⁵

ไทโอเมอร์เป็นพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกประเภทหนึ่งซึ่งมีการเติมหมู่ไทออล (-SH) เข้าไปภายในสายของพอลิเมอร์ ซึ่งโดยทั่วไปแล้วหมู่ไทออลนี้สามารถเกิดออกซิเดชันกับกรดอะมิโนซิสเทอีน (cysteine) ที่เป็นองค์ประกอบในเยื่อเมือกเกิดเป็นพันธะไดซัลไฟด์ ดังภาพที่ 1 ส่งผลให้เพิ่มคุณสมบัติในการยึดติดเยื่อเมือกของพอลิเมอร์ได้

นอกจากนี้ Bernkop-Schnürch และคณะพบว่ามิวซินสามารถยึดติดกับไฮดรอลเลตพอลิอะคริเลตในขณะที่ไม่สามารถยึดติดกับพอลิอะคริเลตได้⁶

อีกกลไกหนึ่งที่เป็นไปได้ในการเพิ่มความสามารถยึดติดเยื่อเมือกของไทโอเมอร์นั้น อยู่บนพื้นฐานของคุณสมบัติในการเชื่อมขวาง (in situ crosslink) ของไทโอเมอร์ในระหว่างและหลังจากการเกิดกระบวนการแทรกซึมผ่าน (interpenetration) พันธะไดซัลไฟด์จะสร้างขึ้นภายในสายของไทโอเมอร์เองส่งผลให้เกิดเป็นสายโซ่เกาะไว้กับชั้นเยื่อเมือก⁷ ดังรูปที่ 2



ภาพที่ 2 กลไกการเพิ่มการยึดติดเยื่อเมือกโดยการเกิดการเชื่อมขวาง⁸

คุณสมบัติของไทโอเมอร์

การยึดติดเยื่อเมือก

คุณสมบัติในการยึดติดเยื่อเมือกของไทโอเมอร์ช่วยให้ระบบนำส่งยาสามารถยึดติดอยู่ในบริเวณที่ต้องการให้ยาดูดซึมได้ในระยะเวลานานขึ้น ซึ่งจะช่วยให้เพิ่มความเข้มข้นของยาบริเวณดูดซึม จึงมีผลผลักดันให้ยาดูดซึมได้มากขึ้น ทั้งนี้ Grabovac และคณะ ได้ศึกษาถึงคุณสมบัติการยึดติดเยื่อเมือกของไทโอเมอร์เปรียบเทียบกับพอลิเมอร์ต่างๆ พบว่า การตรึงหมู่ไทออลไว้ในสายของพอลิเมอร์ ทำให้คุณสมบัติในการยึดติดเยื่อเมือกดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁹ สำหรับการศึกษาโดยใช้ไทโอเมอร์ประจุลบนั้น Marschutz และ Bernkop-Schnürch พบว่า พอลิอะคริลิกแอซิดซิสเทอีนคอนจูเกต (poly(acrylic acid)-cysteine conjugate) หรือไฮดรอลเลตพอลิอะคริเลตผสมกับมีวซินมีความหนืดเพิ่มขึ้นมากกว่า 10 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับพอลิอะคริเลตผสมกับมีวซิน¹⁰ ซึ่งสัมพันธ์โดยตรงกับแรงอันตรกิริยาระหว่างพอลิเมอร์กับเยื่อเมือกและบ่งบอกถึงคุณสมบัติการยึดติดเยื่อเมือกของพอลิเมอร์ที่เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ไฮดรอลเลตพอลิอะคริเลตมีผลเพิ่มคุณสมบัติใน

การยึดติดเยื่อเมือกมากกว่า 2 เท่าและ 20 เท่า เมื่อศึกษาโดยวิธี tensile study และ rotating cylinder method ตามลำดับ¹⁰ ผลจากการศึกษานี้ยังแสดงให้เห็นว่าการตรึงหมู่ไทออลในสายของพอลิเมอร์ช่วยเพิ่มระยะเวลาที่ไฮดรอลเลตพอลิอะคริเลต เติร์ยมในรูปไมโครพาร์ติเคิลยึดติดอยู่ภายในลำไส้เล็กของหนูได้มากกว่า 3 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับพอลิเมอร์ที่ไม่ได้เติมหมู่ไทออล¹¹

ในกรณีของไทโอเมอร์ประจุบวกนั้น ตัวอย่างที่น่าสนใจคือ ไคโตซานไทโอบิวทิลอะมิดีนคอนจูเกต (chitosan-thiobutylamidine conjugate) การศึกษาการทดสอบการยึดติดเยื่อเมือกในหลายระบบการทดสอบพบว่า ความหนืดของไคโตซานไทโอบิวทิลอะมิดีนคอนจูเกตเพิ่มขึ้นมากกว่า 100 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับไคโตซาน ส่วนการทดสอบโดยใช้ tensile study และ rotating cylinder method พบว่าการยึดติดเยื่อเมือกของไทโอเมอร์เพิ่มขึ้น 100 เท่า และ 140 เท่าตามลำดับ^{12, 13} โดยทั่วไปเมื่อปริมาณหมู่ไทออลในสายพอลิเมอร์มากขึ้นส่งผลต่อความสามารถในการยึดติดเยื่อเมือกที่มากขึ้นด้วย

นอกจากนี้ไทโอเมอร์ของโคโตซานมีคุณสมบัติในการยึดติดเยื่อเมือกสูงขึ้นเมื่อค่าพีเอชมีค่าต่ำ¹⁴ ทั้งนี้เป็นเพราะคุณสมบัติในการแตกตัวของโคโตซานที่มากขึ้นที่พีเอชต่ำ ส่งผลให้หมู่ฟังก์ชันเอมีนซึ่งเป็นหมู่เกี่ยวข้องในการยึดติดเยื่อเมือกเกิดการแตกตัวเป็นประจุบวกและจับกับมิวซินซึ่งมีประจุลบได้ดีขึ้นนั่นเอง

การยับยั้งการทำงานของเอนไซม์

การเกิดการทำลายยาก่อนการดูดซึมนั้นเป็นสาเหตุหนึ่งในการลดชีวประสิทธิผลของยาโดยเฉพาะยาที่เป็นเพปไทด์ หรือโปรตีน นักวิจัยจำนวนมากจึงมุ่งเน้นที่จะพัฒนาระบบนำส่งยาที่สามารถช่วยป้องกันการถูกทำลายยาจากเอนไซม์ต่างๆ ภายในทางเดินอาหาร ซึ่งพบว่ามีสองแนวทางในการแก้ปัญหา ซึ่งก็คือการเติมสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์เข้าไปในระบบนำส่งและการเลือกใช้พอลิเมอร์ที่มีสมบัติยับยั้งการทำงานของเอนไซม์

มีรายงานเกี่ยวกับสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์โปรติเอสที่ลำไส้ของพอลิเมอร์เป็นครั้งแรกในปี 1990 โดย Hutton และคณะ¹⁵ พบว่าการทำลายอัลบูมินลดลงอย่างมาก เมื่อเติมคาร์โบพอล 934 พี ลงในสารผสมอัลบูมินกับโปรติเอส นอกจากนี้ Lueben และคณะ¹⁶ พบว่าพอลิคาร์โบฟิล (polycarbophil, PCP) และคาร์โบพอล 934 พี เป็นสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ย่อยโปรตีนเช่น ทริปซิน แอลฟา-ไคโมทริปซิน และ คาร์บอกซิเพปทิเดสเอ ไทโอเมอร์เป็นกลุ่มของพอลิเมอร์ที่จัดอยู่ในกลุ่มที่มีสมบัติในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์เช่นกัน โดยพบว่าเมื่อเติมซิสเทอีนเข้าไปภายในโครงสร้างของพอลิคาร์โบฟิล มีผลเพิ่มการยับยั้งเอนไซม์คาร์บอกซิเพปทิเดสเอและคาร์บอกซิเพปทิเดสบี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁷ เมื่อเปรียบเทียบกับผลในการยับยั้งเอนไซม์ของไทโอเมอร์กับระบบนำส่งยาที่มีการเติมสารยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ พบว่าไทโอเมอร์ให้ข้อดีที่เหนือกว่า เนื่องจากผลการยับยั้งเอนไซม์โดยไทโอเมอร์นั้นมีผลเฉพาะที่ ซึ่งจะช่วยลดอาการข้างเคียงที่เกิดจากการเพิ่มขึ้นของการทำงานของเอนไซม์จากผลของการ

เกิดการควบคุมการทำงานของเอนไซม์แบบย้อนกลับ (feedback regulation)¹⁸

การเพิ่มการซึมผ่าน

ในการนำส่งยาผ่านชั้นเยื่อเมือก มักมีการเติมสารช่วยเพิ่มการซึมผ่านเข้าไปในระบบนำส่งยา เพื่อช่วยเพิ่มชีวประสิทธิผลของยา โดยเฉพาะในการนำส่งยาประเภทเพปไทด์ หรือโปรตีน โดยทั่วไปสารช่วยเพิ่มการซึมผ่านที่นิยมใช้มักเป็นสารช่วยเพิ่มการซึมผ่านที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ เช่น sodium salicylate หรือ medium chain glycerides¹⁹ เป็นต้น หรืออาจเลือกใช้พอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติในการเพิ่มการซึมผ่าน

มีการศึกษาถึงผลของไทโอเมอร์ในการช่วยเพิ่มการซึมผ่านของสารที่ชอบน้ำหรือยาประเภทเพปไทด์ผ่านเยื่อบุจมูกวัว²⁰ เยื่อบุกระบอกตากระต่าย²¹ และเยื่อบุลำไส้แพะ²² พบว่าไทโอเมอร์ หลายชนิด เช่น พอลิคาร์โบฟิลซิสเทอีน (PCP-Cys)²³ คาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลสซิสเทอีน (CMC-Cys)²⁴ ไคโตแซนซิสเทอีน (chitosan-cysteine)²⁵ ไคโตแซน-4-ไทโอบิวทิลเอมีน (chitosan-4-thiobutylamidine)²⁶ และไตรเมทิลไคโตแซนซิสเทอีน (TMC-Cys)²² เป็นต้น มีผลอย่างมากในการช่วยเพิ่มการซึมผ่านของยาหรือเพปไทด์ ซึ่งกลไกในการช่วยเพิ่มการซึมผ่านสารของไทโอเมอร์อาจเป็นผลจากการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์โปรตีนไทโรซีนฟอสฟาเทส (protein tyrosine phosphatase, PTP) ซึ่งมีบทบาทในการเปิดของ tight junctions โดยการยับยั้งการทำงานของ PTP นั้น ส่งผลให้เกิดการเปิดออกของ tight junctions และเพิ่มการซึมผ่านของสารผ่านทางช่องว่างระหว่างเซลล์ นอกจากนี้ยังเป็นผลจากคุณสมบัติในการดึงน้ำจากเซลล์ของไทโอเมอร์ ส่งผลให้เซลล์เยื่อบุเหี่ยวลงจึงเพิ่มช่องว่างระหว่างเซลล์ได้

การเพิ่มการซึมผ่านของสารโดยผลของไทโอเมอร์นั้นให้ข้อดีที่เหนือกว่าการเติมสารช่วยเพิ่มการซึมผ่านเข้าไปในระบบนำส่งยา เนื่องจากไทโอเมอร์สามารถยึดติดกับเยื่อเมือกได้ยาวนานจึงส่งผลให้การเพิ่มการซึมผ่านนั้นยาวนานด้วย นอกจากนี้ยังมีความ

เป็นพิษต่ำและไม่ดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย เนื่องจากโมเลกุลมีขนาดใหญ่²⁵

การประยุกต์ใช้ไทโอเมอร์ในการนำส่งยา

พอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติยึดติดเยื่อเมือกได้ รวมทั้งไทโอเมอร์นั้น มีการนำมาประยุกต์ใช้ในการนำส่งยาเพื่อหวังผลออกฤทธิ์เฉพาะที่และออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย โดยการประยุกต์ใช้ไทโอเมอร์ในการนำส่งยาและตำแหน่งที่มักเป็นเป้าหมายในการปลดปล่อยยาจากไทโอเมอร์นั้นมีดังนี้

1. การนำส่งยาทางเยื่อบุกระพุ้งแก้ม (buccal drug delivery)

การนำส่งยาทางเยื่อบุกระพุ้งแก้มนั้นให้ข้อดีหลายประการ อาทิ เป็นตำแหน่งที่เข้าถึงง่าย ผลของเอนไซม์ในการทำลายยาน้อย และสามารถหยุดการดูดซึมยาได้ง่ายเมื่อเกิดพิษจากการใช้ยา โดยนำระบบนำส่งออกจากตำแหน่งนำส่ง จึงเป็นวิธีการนำส่งยาที่ปลอดภัยและง่าย²⁷ นอกจากนี้ระบบนำส่งยาทางเยื่อบุช่องปากนี้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือที่ดีในการใช้ยา การระคายเคืองต่ำ ใช้ระยะเวลาในการออกฤทธิ์สั้น เนื่องจากเป็นบริเวณที่มีหลอดเลือดมากและที่สำคัญคือ ช่วยลดการทำลายยาโดยเมตาบอลิซึมที่ตับ (first pass metabolism)²⁸

2. การนำส่งยาทางเยื่อบุตา (ophthalmic plications)

การนำส่งยาทางตาสามารถทำได้โดยใช้รูปแบบยาที่หลากหลาย เช่น ยาหยอดตา เจล ขี้ผึ้งป้ายตา เป็นต้น²⁹⁻³⁰ อีกรูปแบบที่น่าสนใจคือ *in situ gel* ซึ่งสามารถเปลี่ยนสถานะจากของเหลวที่ง่ายต่อการใช้เป็นเจลที่มีความหนืดมากขึ้นหลังจากให้เข้าสู่ช่องตา และยึดติดกับเยื่อบุตาดีขึ้น ปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อประสิทธิภาพของระบบนำส่งยาที่ตา คือกลไกการกำจัดสารออกของดวงตา เช่น การหลั่งน้ำตาที่มากเกินไป อาจมีผลต่อการยึดติดของพอลิเมอร์ ทำให้การนำส่งยาทางเยื่อบุตามีค่าชีวประสิทธิผลค่อนข้างต่ำ³¹ และต้องให้ยาหลายครั้ง และมีผลทำให้ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยลดลง

3. การนำส่งยาทางช่องคลอด (vaginal drug delivery systems)

การนำส่งยาทางช่องคลอดมีข้อดีหลายประการ เช่น หลีกเลี่ยงการถูกทำลายของยาโดยเมตาบอลิซึมที่ตับ ลดอุบัติการณ์ของอาการข้างเคียงต่อทางเดินอาหาร เป็นช่องทางการให้ยาที่ไม่ทำให้เจ็บ ไม่ทำลายเนื้อเยื่อหรือติดเชื้อซึ่งพบได้บ่อยในการให้ยาในรูปแบบฉีด³² การนำส่งยาทางช่องคลอดเป็นช่องทางหนึ่งในการนำส่งยาแบบทั้งเฉพาะที่และแบบทั่วร่างกาย เนื่องจากมีพื้นที่ผิวสูงและมีเลือดมาหล่อเลี้ยงมาก รวมทั้งมีการซึมผ่านสูง แต่ข้อเสียก็คือระบบนำส่งอาจคงอยู่ได้ไม่นาน เนื่องจากการหลั่งสารคัดหลั่งของช่องคลอด ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญในการนำส่งยา³³ แต่อย่างไรก็ตามพบว่า การยึดติดของระบบนำส่งยาในช่องคลอดนั้นยาวนานกว่าบริเวณอื่น เช่น ทวารหนัก หรือ เยื่อบุลำไส้ เป็นต้น ปัจจัยสำคัญอีกอย่างที่ต้องคำนึงถึงคือ การเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุผิวของช่องคลอดในช่วงมีประจำเดือนและหลังมีประจำเดือน³⁴ สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อการยอมรับและความร่วมมือในการใช้ยา คือ ความง่ายในการใช้ กลิ่น และสีของระบบนำส่งยา³⁵

4. การนำส่งยาทางจมูก (nasal application)

เมื่อพิจารณาจากจุลศาสตร์กายวิภาคของเนื้อเยื่อแล้ว เยื่อบุช่องจมูกเป็นช่องทางที่น่าสนใจในการนำส่งยาเพื่อให้ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย พื้นที่ผิวโดยเฉลี่ยของเยื่อบุช่องจมูกของมนุษย์มีค่าประมาณ 150-180 ตร.ซม.³⁶ ซึ่งครอบคลุมด้วยเส้นเลือดอย่างหนาแน่น จึงเป็นบริเวณที่ให้การดูดซึมที่ดี³⁷ นอกจากนี้ยังง่ายต่อการใช้ และหลีกเลี่ยงการถูกทำลายของยาที่ตับอีกด้วย แต่อย่างไรก็ตามข้อเสียของการนำส่งยาทางช่องจมูกคือการกำจัดสารออกโดยกลไกของจมูกเองซึ่งเกิดอย่างรวดเร็ว จึงส่งผลกระทบต่อระบบที่ต้องการให้ออกฤทธิ์นาน นอกจากนี้ยังต้องคำนึงถึงการระคายเคืองต่อเนื้อเยื่อโพรงจมูก การซึมผ่านที่ต่ำของสารโมเลกุลใหญ่ผ่านชั้นเยื่อบุจมูก และการถูกทำลายโดยเอนไซม์ในเยื่อบุโพรงจมูกซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพในการนำส่งยาทางเยื่อบุช่องจมูก³⁸

5. การนำส่งยาทางทางเดินอาหาร (GI tract drug delivery)

เป้าหมายของไทโอเมอร์ในการนำส่งยาทางทางเดินอาหาร คือการเพิ่มระยะเวลาในการดูดซึมของยา ณ บริเวณดูดซึม และการเพิ่มการซึมผ่าน นอกจากนี้ยังหวังผลของไทโอเมอร์ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ทำลายยา Krauland และคณะได้ศึกษาการใช้ยาเม็ดไทโอเลทโคโตซานในการนำส่งอินซูลิน พบว่าสามารถช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือดของหนูได้มากกว่าพอลิเมอร์ที่ไม่มีการดัดแปรโครงสร้าง ซึ่งเป็นผลมาจากผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ของโคโตซานและหมู่ไทออล การเพิ่มการซึมผ่านของระบบนำส่ง และการยึดติดเยื่อเมือกของระบบนำส่งที่ดี³⁹ แม้ว่าการใช้ไทโอเมอร์จะช่วยเพิ่มการยึดติดเยื่อเมือก การเพิ่มการซึมผ่าน และยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ทำลายยา อย่างไรก็ตามการบีบตัวของทางเดินอาหาร การเปลี่ยนแปลงเซลล์เยื่อ

บุทางเดินอาหารที่เกิดขึ้นตลอดเวลา อาจจำกัดผลดีต่างๆดังกล่าวของไทโอเมอร์ในการนำส่งยาทางทางเดินอาหาร⁴⁰

สรุป

ไทโอเมอร์เป็นพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกประเภทหนึ่ง ที่มีการเติมหมู่ไทออลเข้าไปในสายพอลิเมอร์ ซึ่งหมู่ไทออลนี้สามารถเกิดการออกซิเดชันกับกรดอะมิโนซิสเทอีนที่เป็นองค์ประกอบในเยื่อเมือกเกิดเป็นพันธะไดซัลไฟด์ ด้วยคุณสมบัตินี้เองจึงทำให้ไทโอเมอร์มีคุณสมบัติในการยึดติดเยื่อเมือกที่ดีกว่าพอลิเมอร์ทั่วไป คุณสมบัติในการดึงน้ำเข้าสู่พอลิเมอร์และการยับยั้งเอนไซม์บางชนิด จึงทำให้ไทโอเมอร์มีประโยชน์ในการเพิ่มการซึมผ่านของยาต่างๆ ผ่านเยื่อเมือก และสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการนำส่งยาผ่านเยื่อเมือกต่างๆ

เอกสารอ้างอิง

1. Sahlin JJ, Peppas NA. Enhanced hydrogel adhesion by polymer interdiffusion: use of linear poly (ethylene glycol) as an adhesion promoter. J Biomater Sci Polym.1997;8:421–436.
2. Naisbett B, Woodley J. The potential use of tomato lectin for oral drug delivery. Lectin binding to rat small intestine *in vitro*. Int J Pharm. 1994;107:223–230.
3. Bernkop-Schnürch A, Gabor F, Szostak MP, Lubitz W. An adhesive drug delivery system based on K99-fimbriae. Eur J Pharm Sci. 1995;3:293–299.
4. Lee JW, Park JH, Robinson JR. Bioadhesive-based dosage forms: the next generation. J Pharm Sci. 2000;89:850–866.
5. Leitner VM, Walker GF, Bernkop-Schnürch A. Thiolated polymers: evidence for the formation

of disulphide bonds with mucus glycoproteins. Eur J Pharm Biopharm. 2003;56:207–214.

6. Bernkop-Schnürch A, Schwarz V, Steininger S. Polymers with thiol groups: a new generation of mucoadhesive polymers. Pharm Res. 1999;16:876–881.
7. Imam ME, Hornof M, Valenta C, Bernkop-Schnürch A. Evidence for the interpenetration of mucoadhesive polymers into the mucus gel layer. STP Pharma 2003;13:171–176.
8. Bernkop-Schnürch A, Thiomers: A new generation of mucoadhesive polymers. Adv Drug Deliver Rev. 2005; 57:1569–1582
9. Grabovac V, Guggi D, Bernkop-Schnürch A. Comparison of the mucoadhesive properties of various polymers. Adv Drug Deliver Rev. 2005; 57(11):1713-1723.
10. Marschutz M.K, Bernkop-Schnürch A. Thiolated polymers: advance in mucoadhesion by use of in-situ crosslinking poly(acrylic acid)-cysteine

- conjugates. *Eur J Pharm Sci.* 2002;15:387–394.
11. Krauland A, Bernkop-Schnürch A. Thiomers: development and in vitro evaluation of a peroral microparticulate peptide delivery system. *Eur J Pharm Biopharm.* 2004;57:181–187.
 12. Bernkop-Schnürch A, Hornof M, Zoidl T. Thiolated polymers–thiomers: synthesis and in vitro evaluation of chitosan-2-iminothiolane conjugates. *Int J Pharm.* 2003; 260: 229–237.
 13. Roldo M, Hornof M, Caliceti P, Bernkop-Schnürch A. Mucoadhesive thiolated chitosans as platforms for oral controlled drug delivery: synthesis and *in vitro* evaluation. *Eur J Pharm Biopharm.* 2004;57:115–121.
 14. Guggi D, Marschutz MK, Bernkop-Schnürch A. Matrix tablets based on thiolated poly(acrylic acid): pH-dependent variation in disintegration and mucoadhesion. *Int J Pharm.* 2004;274:97–105.
 15. Hutton DA, Pearson JP, Allen A, Foster SNE. Mucolysis of the colonic mucus barrier by faecal proteinases: inhibition by interacting polyacrylate. *Clin Sci.* 1990;78:265–271.
 16. Lueben HL, de Leeuw BJ, Perard D, et al. Mucoadhesive polymers in peroral peptide drug delivery: I, Influence of mucoadhesive excipients on the proteolytic activity of intestinal enzymes. *Eur J Pharm Sci.* 1996;4:117–128.
 17. Bernkop-Schnürch A, Thaler SC. Polycarbophil–cysteine conjugates as platforms for oral polypeptide delivery systems. *J Pharm Sci.* 2000;89:901–909.
 18. Bernkop-Schnürch A, Krauland AH, Leitner VM, Palmberger T Thiomers: potential excipients for non-invasive peptide delivery systems. *Eur J Pharm Biopharm.* 2004;58(2):253-263.
 19. Aungst BJ, Saitoh H, Burcham DL, Huang SM, Mousa SA, Hussain MA. Enhancement of the intestinal absorption of peptides and non-peptides. *J Control Release.* 1996;41:19–31.
 20. Leitner VM, Guggi D, Bernkop-Schnürch A. Thiomers in noninvasive polypeptide delivery: *in vitro* and *in vivo* characterisation of a polycarbophil-cysteine/ glutathione gel formulation for hGH. *J Pharm Sci.* 2004;93(7): 1682-1691.
 21. Hornof MD, Bernkop-Schnürch A. *In vitro* evaluation of the permeation enhancing effect of polycarbophil–cysteine conjugates on the cornea of rabbits. *J Pharm Sci.* 2002;91:2588–2592.
 22. Yin L, Ding J, He C, Cui L, Tang C, Yin C. Drug permeability and mucoadhesion properties of thiolated trimethyl chitosan nanoparticles in oral insulin delivery. *Biomaterials.* 2009; 30(29): 5691-5700.
 23. Clausen AE, Bernkop-Schnürch A. In vitro evaluation of the permeation-enhancing effect of thiolated polycarbophil. *J Pharm Sci.* 2000; 89:1253–1261.
 24. Clausen AE, Bernkop-Schnürch A. Thiolated carboxymethylcellulose: in vitro evaluation of its permeation enhancing effect on peptide drugs. *Eur J Pharm Biopharm.* 2001;51:25–32.
 25. Bernkop-Schnürch A, Brandt UM, Clausen AE. Synthesis and in vitro evaluation of chitosan–cysteine conjugates. *Sci Pharm.* 1999;67:196–208.
 26. Riley RG, Green KL, Smart JD, Tsibouklis J, Davis JA, Hampson F, Dettmar PW, Wilber

- WR. The gastrointestinal transit profile of ¹⁴C-labelled poly(acrylic acids): an *in vivo* study. *Biomaterials* 2001;22:1861–1867.
27. Patel VM, Prajapati BG, Patel MM. Formulation, evaluation, and comparison of bilayered and multilayered mucoadhesive buccal devices of propranolol hydrochloride. *AAPS Pharm Sci Tech*. 2007;8(1):22.
 28. Hoogstraate JJ, Wertz P. Drug delivery via the buccal mucosa. *Pharm Sci. Technol.* 1998;1: 309–316.
 29. Carlfors J, Edsman K, Petersson R, Jörnving K. Rheological evaluation of Gelrite *in situ* gels for ophthalmic use. *Eur J Pharm Sci.* 1998;6:113–119.
 30. Grzekowiak E. Biopharmaceutical availability of sulphadiazine from ocular ointments *in vitro*. *Eur J Pharm Sci.* 1998;6:247–253.
 31. Srividya B, Cardoza R, Amin PD. Sustained ophthalmic delivery of ofloxacin from a pH triggered *in situ* gelling system. *J Control Release.* 2001;73:205–211.
 32. Vermani K, Garg S. The scope and potential of vaginal drug delivery. *Pharm Sci Technol.* 2000; 3:359–364.
 33. Pavelic Z, Skalko-Basnet N, Schubert R. Liposomal gels for vaginal drug delivery. *Int J Pharm.* 2001;219:139–149.
 34. Valenta C, Kast C, Harich I, Bernkop-Schnürch A. Development and *in vitro* evaluation of a mucoadhesive vaginal delivery system for progesterone. *J Control Release.* 2001;77: 323–332.
 35. Hardy E, Jiménez A, dePádua K, Zaneveld LD. Women's preferences for vaginal antimicrobial contraceptives. III: Choice of a formulation, applicator, and packaging. *Contraception.* 1998; 58:245–249.
 36. Dale O, Hjortkjaer R, Kharasch ED. Nasal administration of opioids for pain management in adults. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002; 46(7):759-70.
 37. Gu JM, Robinson JR, Leung SH. Binding of acrylic polymers to mucin/ epithelial surfaces: structure–property relationships. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 1988;5:21–67.
 38. Dondeti P, Zia H, Needham T, Bioadhesive and formulation parameters affecting nasal absorption *Int J Pharm.* 1996;127:115–133.
 39. Krauland A, Guggi D, Bernkop-Schnürch A. Oral insulin delivery: the potential of thiolated chitosan–insulin tablets on non-diabetic rats. *J Control Release.* 2004;95:547–555.
 40. Davis SS. Formulation strategies for absorption windows, *Drug Discov Today.* 2005;10:249–257.