



วารสาร ไทยได้ออนไลน์

ปีที่ 1 ฉบับเดือนกรกฎาคม 2547 (หน้า 1-10)

บทความเต็มตัววิชาการ สำหรับการศึกษาทางอิเล็กทรอนิกส์ (on-line)



รูปแบบยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร (Gastroretentive Dosage Forms)

ภก.ผศ.ดร.พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์

ภญ.นิตยา ถิระวงษ์

ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0407-01

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2547

วันที่หมดอายุ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2549

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงวัตถุประสงค์และประโยชน์ของรูปแบบยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร
2. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร
3. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงแนวทางในการยั้งระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร รวมถึงรูปแบบยาที่ใช้เพื่อยั้งระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร

บทคัดย่อ

รูปแบบยาที่เพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นรูปแบบยาเตรียมที่ออกแบบขึ้นเพื่อให้ยาอยู่ในกระเพาะอาหารยาวนานขึ้นเพื่อหวังผลให้ยาปลดปล่อยออกมาได้หมดในช่วงที่รูปแบบยาอยู่ในกระเพาะอาหาร ซึ่งเป็นการเพิ่มการดูดซึมยา ทำให้สามารถลดความถี่ในการใช้ยาและเพิ่มความร่วมมือในการรักษา หลักการของรูปแบบยาชนิดนี้ได้แก่ หลักการลอยตัวซึ่งเป็นระบบที่มีความหนาแน่นต่ำกว่าของเหลวในกระเพาะอาหาร หลักการเกาะติดเยื่อเมือกซึ่งอาศัยพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติเกาะติดเป็นสารสำคัญในระบบนำส่งยา หลักการพองตัวหรือการเปลี่ยนรูปทรงทำให้รูปแบบยาถูกขับออกจากกระเพาะอาหารช้าลง และหลักการตกตะกอนของรูปแบบยาโดยทำให้มีน้ำหนักมากเพื่อให้คงอยู่ในบริเวณส่วนล่างของกระเพาะอาหาร โดยแต่ละหลักการมีข้อดีและข้อด้อยต่างกัน ปัจจุบันมีรูปแบบยาบางชนิดออกมาจำหน่ายแล้วในขณะที่บางรูปแบบอยู่ในขั้นการวิจัยและพัฒนาทั้งนี้ก็เพื่อให้ได้รูปแบบยาที่ดีและเหมาะสมในอนาคต

คำสำคัญ

รูปแบบยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร การยั้งระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร รูปแบบยาคอยตัว รูปแบบยาชนิดเกาะติดเยื่อเมือก รูปแบบยาคอยตัว รูปแบบยาชนิดความหนาแน่นสูง

บทนำ

รูปแบบยาเตรียมที่ให้โดยการรับประทานเป็นวิธีการให้ยาที่นิยมมากที่สุดเนื่องจากสามารถบริหารยาได้ง่าย ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการรักษาและสามารถตั้งสูตรตำรับได้ง่าย เป็นต้น การตั้งสูตรตำรับยาที่ให้โดยการรับประทาน มีการพัฒนาอย่างกว้างขวางและหลากหลายตั้งแต่ยาที่ต้องการให้ออกฤทธิ์ทันที ยาที่ต้องการให้ออกฤทธิ์นาน ยาที่ต้องการให้ออกฤทธิ์เฉพาะที่ อย่างไรก็ตาม การทำนายเวลาที่ยาปลดปล่อยออกจากรูปแบบยาของแข็งชนิดรับประทานในร่างกายของมนุษย์ที่แท้จริงทำได้ยาก ดังนั้นการดูดซึมยาในทางเดินอาหารจึงอาจจะเร็วหรือช้าขึ้นกับการละลายของรูปแบบยาในแต่ละกรณี

ปัจจุบันมีการศึกษารูปแบบยาแบบใหม่เพิ่มมากขึ้นโดยส่วนหนึ่งได้ศึกษาถึงการเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ของรูปแบบยาในกระเพาะอาหารให้นานขึ้นเพื่อให้ยาถูกดูดซึมได้มากขึ้น เพื่อลดการเสื่อมสลายของยาที่ไม่คงตัวในลำไส้เล็ก และเพื่อให้สามารถทำนายระยะเวลาที่ระบบนำส่งยาอยู่ในทางเดินอาหารได้ แนวทางหนึ่งที่เป็นไปได้สูงที่จะช่วยให้ระบบนำส่งปลดปล่อยยาในทางเดินอาหารได้นานและสามารถทำนายการดูดซึมยาได้ง่ายคือ การควบคุมระยะเวลาที่ยาอยู่ในกระเพาะอาหาร (gastric residence time) รูปแบบยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารเรียกว่า gastroretentive dosage forms หรือ GRDF ซึ่งเป็นทางเลือกใหม่ที่สำคัญอย่างหนึ่งในการรักษาโรค¹

การควบคุมให้รูปแบบยาคงอยู่ในกระเพาะอาหารยาวนานมีข้อดีคือทำให้ยาปลดปล่อยออกมาได้หมดในช่วงที่รูปแบบยาอยู่ในกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น ซึ่งจะช่วยลดความถี่ในการให้ยา เพิ่มความร่วมมือในการรักษาจากผู้ป่วย และช่วยให้ระดับยาในกระแสเลือดอยู่ในระดับที่ให้ผลการรักษา ซึ่งวิธีการนี้เหมาะกับยาที่ละลายน้ำได้น้อยหรือยาที่ไม่ละลายน้ำ เนื่องจากตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อยต้องใช้เวลาในการละลายยามาก ซึ่งอาจไม่สามารถปลดปล่อยตัวยาออกมาได้หมดในช่วงที่รูปแบบยาปกติอยู่ในทางเดินอาหาร ดังนั้นการที่รูปแบบยามีระยะเวลาที่อยู่ในทางเดินอาหารแตกต่างกัน (ดังแสดงในตารางที่ 1) จึงเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการดูดซึมยา การแก้ปัญหาการให้ยาที่ละลายน้ำได้น้อยจึงต้องให้ยาด้วยความถี่มากขึ้น การลดปัญหาการให้ยารวันละหลายครั้งทำได้โดยการใช้รูปแบบยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารหรือ GRDF

ตารางที่ 1 ระยะเวลาที่รูปแบบยาชนิดต่างๆ อยู่ในบริเวณต่างๆ ในทางเดินอาหาร¹

รูปแบบยา	ระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร (hr)	ระยะเวลาคงอยู่ในลำไส้เล็กส่วนต้น (hr)	ระยะเวลาคงอยู่ในลำไส้เล็กส่วนปลาย (hr)
ยาเม็ด	2.7 ± 1.5	3.1 ± 0.4	5.8
แคปซูล	0.8 ± 1.2	3.2 ± 0.8	4.0
รูปแบบยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร	0.3 - 0.5	3.0 - 3.5	5.0 - 6.0

มีรายงานว่า GRDF มีชีวประสิทธิผลดีกว่ายาที่เตรียมเป็นรูปแบบอื่นๆ เนื่องจากมีการดูดซึมยาได้มากกว่า เพราะยาสามารถปลดปล่อยในบริเวณที่มีการดูดซึมคือทางเดินอาหารส่วนต้น ตัวอย่างเช่น griseofulvin ในแคปซูลที่มีสารเพิ่มการเกาะติด มีระดับยาสูงสุดในกระแสเลือด 0.88 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งมีค่าสูงกว่าผงยาในแคปซูลที่ไม่มีการเติมสารเพิ่มเกาะติด (ซึ่งมีระดับยาสูงสุด 0.32 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) เมื่อทดสอบในกระต่าย²

เชื่อว่า GRDF ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคในกระเพาะอาหาร โดยที่ยาปลดปล่อยออกมาเฉพาะที่ทำให้มีระดับยาสูงในบริเวณเยื่อเมือของกระเพาะอาหาร ทำให้การรักษาแผลในกระเพาะอาหารหรือกระเพาะอาหารอักเสบ (gastritis) ได้ผลดีมากขึ้น สามารถกำจัดเชื้อ *Helicobacter pylori* จากชั้นใต้เยื่อเมือของกระเพาะอาหาร และช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งของกระเพาะอาหาร^{1,3}

GRDF ยังสามารถนำไปใช้เป็นตัวพาในการนำส่งยากลุ่มยาต้านจุลชีพ เช่น ยาต้านไวรัส ยาด้านเชื้อราและยาด้านแบคทีเรียในกลุ่มต่างๆ เพื่อให้ดูดซึมเฉพาะที่ที่บริเวณเยื่อเมือในทางเดินอาหาร การที่ยาปลดปล่อยเฉพาะที่ในบริเวณที่เกิดการดูดซึมยาช่วยให้ชีวประสิทธิผลของยาดีขึ้น นอกจากนี้ยังสามารถนำไปใช้ในการนำส่งยาเปปไทด์และโปรตีน เช่น calcitonin, erythropoietin, vasopressin, insulin, low-molecular weight heparin, protease inhibitors และฮอร์โมน เช่น luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) analogues

ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร

ปัจจัยหลักที่มีผลต่อระยะเวลาคงอยู่ของรูปแบบยาในกระเพาะอาหารสามารถจำแนกเป็น 2 ปัจจัย ได้แก่

1. ปัจจัยเกี่ยวกับรูปแบบยา^{1,3,4}

ระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารของรูปแบบยาขึ้นอยู่กับหลักการของรูปแบบยา เช่น รูปแบบยาชนิดลอยตัวขึ้นกับความหนาแน่น รูปทรง และขนาด โดยพบว่าขนาดของเม็ดยาชนิดลอยตัวที่มีขนาดเล็กกว่า 7.5 มิลลิเมตรอยู่ในกระเพาะอาหารได้นานกว่าชนิดไม่ลอยตัวเนื่องจากเม็ดยาขนาดเล็กแบบลอยตัวจะไม่ถูกบีบไล่ออกจากกระเพาะอาหารช่วงที่มีการย่อยอาหารในลำไส้เล็ก⁴ ส่วนรูปแบบยาชนิดที่เป็นหน่วยย่อยหลายหน่วย (multiple-unit dosage forms) สามารถทำนายการปลดปล่อยยาได้แม่นยำกว่ารูปแบบยาชนิดหน่วยเดียว (single-unit dosage forms) และสามารถออกแบบให้แต่ละหน่วยย่อยมีการปลดปล่อยยาต่างกันหรือใช้กับสารที่ไม่เข้ากันร่วมกันได้ โดยมีช่วงความปลอดภัยกว้างกว่าการให้รูปแบบยาชนิดหน่วยเดียว นอกจากนี้การใช้พอลิเมอร์ที่ไม่ถูกย่อยสามารถเปลี่ยนแปลงรูปแบบการเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหารในสภาวะได้รับอาหารโดยชะลออัตราการทำให้กระเพาะอาหารว่าง (gastric emptying rate) และทำให้การปลดปล่อยยายาวนานขึ้นได้

2. ปัจจัยเกี่ยวกับผู้ได้รับยา^{1,3,4}

สภาวะอดอาหารหรือได้รับอาหารมีผลต่อระยะเวลาที่รูปแบบยาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร โดยทั่วไปช่วงเวลากการเคลื่อนไหวสูงสุดของทางเดินอาหารหรือ migrating myoelectric complex (MMC) ซึ่งเกิดขึ้นทุก 1.5-2 ชั่วโมงหลังจากกระเพาะอาหารว่างลง เป็นการกวาดเอาอาหารที่ไม่ย่อยออกจากทางเดินอาหาร ดังนั้นหากมีการรับประทานยาในช่วงเวลาดังกล่าว จะทำให้ระยะเวลาที่ยาอยู่ในกระเพาะอาหารสั้นลง อย่างไรก็ตามในสภาวะที่ได้รับอาหารจะไม่เกิด MMC ระยะเวลาคงอยู่ของรูปแบบยาในกระเพาะอาหารจะนานขึ้น ส่วนการได้รับอาหารที่มีโปรตีนและไขมันสูงร่วมด้วยมีผลให้ระยะเวลาที่รูปแบบยาอยู่ในกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้น

ปัจจัยอื่นๆ เช่น เพศ อายุ ทำทาง ดัชนีมวลกาย มีผลต่อระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารด้วย เช่น เพศชายมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่อาหารอยู่ในกระเพาะอาหาร 3.4 ± 0.6 ชั่วโมง ต่ำกว่าเพศหญิงในช่วงอายุเดียวกัน (4.6 ± 1.2 ชั่วโมง) ผู้สูงอายุโดยเฉพาะผู้ที่มีอายุมากกว่า 70 ปีมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่สารอยู่ในกระเพาะอาหารยาวอย่างมีนัยสำคัญ

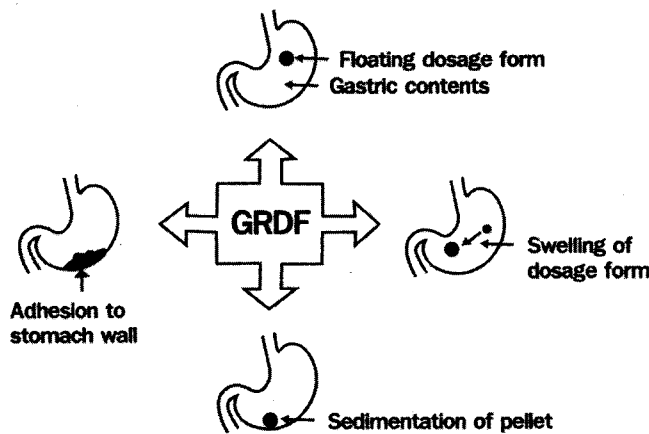
นอกจากนี้การได้รับยาอื่นร่วมด้วย เช่น ยาในกลุ่ม anticholinergics (เช่น atropine, propantheline) ยาในกลุ่มอนุพันธ์ของฝิ่น (เช่น codeine) และสาร prokinetic (เช่น metoclopramide, cisapride) หรือสภาวะโรค เช่น โรคเบาหวานและโรคลำไส้อักเสบ Crohn's disease ก็มีผลต่อระยะเวลาคงอยู่ของยาในกระเพาะอาหารเช่นกัน

แนวทางการยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร

แนวทางที่ใช้ในการยืดระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารของระบบนำส่งยาที่ให้โดยการรับประทานอาจทำได้ทั้งการใช้ระบบลอยตัว (floating system) ระบบที่มีการพองตัวหรือขยายตัว (swelling หรือ modified-shape system) ระบบที่ยึดเกาะกับเยื่อเมือก (mucoadhesive system) ระบบที่มีความหนาแน่นสูง (high-density system) (รูปที่ 1) และรูปแบบอื่นๆ ที่ใช้ชะลอการบีบไล้จากกระเพาะอาหาร โดยรูปแบบยาชนิดลอยตัวเป็นรูปแบบที่ใช้กันมากที่สุด^{1, 3}

1. รูปแบบยาชนิดลอยตัว (floating dosage forms)

รูปแบบยาชนิดลอยตัวมีความหนาแน่นต่ำกว่าของเหลวในกระเพาะอาหาร (ต่ำกว่า 1 กรัมต่อมิลลิลิตร) เพื่อให้ลอยได้ในของเหลวในกระเพาะอาหาร ยาจะถูกปลดปล่อยออกมาอย่างช้าๆ ด้วยอัตราเร็วที่ต้องการในขณะที่ระบบลอยตัว ทำให้เพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารและควบคุมความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดได้ดี อย่างไรก็ตามรูปแบบนี้มีข้อจำกัดคือต้องมีปริมาณของเหลวในกระเพาะอาหารในระดับที่เพียงพอเพื่อให้ลอยตัวอยู่ได้ ซึ่งทำได้โดยการดื่มน้ำตามมากๆ หลังรับประทานยา รูปแบบยาชนิดลอยตัวนี้ยังต้องการแรงที่ทำให้ลอยตัว (floating force หรือ buoyancy force) อยู่บนพื้นผิวของอาหารในกระเพาะอาหาร รูปแบบยาชนิดนี้ไม่เหมาะกับยาที่มีปัญหาด้านการละลายหรือความคงตัวในสภาวะกรด ยาที่ระคายเคืองต่อเยื่อผิวกระเพาะอาหาร ส่วนยาที่มีการดูดซึมดีตลอดทางเดินอาหาร เช่น nifedipine อาจไม่จำเป็นต้องพัฒนาให้อยู่ในรูปแบบลอยตัวในกระเพาะอาหาร



รูปที่ 1 การจำแนกประเภทของรูปแบบยาที่เพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร¹

ตัวอย่างตำรับยาที่มีจำหน่ายในท้องตลาด เช่น Valreleases[®] เป็นแคปซูลลอยตัวของตัวยา diazepam, Madopar[®] เป็นตำรับผสมของ benserazide และ L-Dopa, Liquid Gaviscon[®] เป็นตำรับ alginate ในรูปของเหลว ใช้ชะเทินกรดในกระเพาะอาหาร, Topalkan[®] เป็นตำรับยาลดกรด aluminium และ magnesium, Almagate Flot-Coat[®] เป็นตำรับยาลดกรด

รูปแบบยาชนิดลอยตัวสามารถจำแนกเป็น 2 ชนิด³ ได้แก่ ระบบที่ไม่ใช้ฟองฟู (noneffervescent system) และระบบฟองฟู (effervescent system)

1.1 รูปแบบยาชนิดลอยตัวที่ไม่ใช้ฟองฟู (noneffervescent system)

ระบบนี้อาศัยสารช่วยจำพวกไฮโดรคอลลอยด์ (hydrocolloid) หรือโพลีแซคคาไรด์ที่ก่อเจลได้หรือฟองตัวได้ดี (เช่น อนุพันธ์ของเซลลูโลส อัลจิเนต ไคโตซาน เป็นต้น) และพอลิเมอร์ที่เกิดเป็นมาทริกซ์ได้ (เช่น โพลีคาร์บอเนต โพลีอะครีเลต โพลีเมทาครีเลต และ โพลีสไตรีน เป็นต้น) การเตรียมรูปแบบยาชนิดลอยตัวแบบง่ายคือการผสมตัวยากับสารดังกล่าว ซึ่งสามารถฟองตัวได้เมื่อสัมผัสกับของเหลวในกระเพาะอาหารและคงรูปอยู่ได้ นอกจากนี้โครงสร้างของเจลที่เกิดขึ้นยังทำหน้าที่ชะลอการปลดปล่อยยาจากรูปแบบยา อากาศที่ถูกจับอยู่ภายในพอลิเมอร์ที่ฟองตัวทำให้อายุยานั้นลอยตัวได้

ลักษณะของรูปแบบที่เตรียมได้มักมีรูพรุนมากซึ่งเกิดจากการระเหยของตัวทำละลายในระหว่างการเตรียม เช่น อนุภาคทรงกลมขนาดเล็กที่มีลักษณะกลวง (hollow microspheres) ที่เตรียมจากโพลีคาร์บอเนต⁵ หรือเรซินอะคริลิก⁶ หรือเกิดจากขั้นตอนการทำแห้ง เช่น แคลเซียมอัลจิเนตเจลบีตที่ทำให้แห้งโดยวิธีเยือกแข็ง โครงสร้างมีรูพรุนมากทำให้ลอยตัวอยู่ได้นานกว่า 5.5 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยาแต่จะคงอยู่ในกระเพาะอาหารได้ประมาณ 1 ชั่วโมงเท่านั้นหากทำให้แห้งด้วยการอบ⁷ การใช้แคลเซียมซิลิเกตซึ่งมีความพรุนมากเป็นสารช่วยให้ลอยตัวในตำรับยาเม็ด⁸ นอกจากนี้ยังมีการเติมน้ำมันพืชลงในสารละลายพอลิเมอร์เพื่อลดความหนาแน่นซึ่งทำให้อนุภาคที่อบแห้งสามารถลอยตัวได้⁹

1.2 รูปแบบยาชนิดลอยตัวแบบฟองฟู (effervescent หรือ gas-generating system)

ระบบการลอยตัวแบบฟองฟูมักเตรียมเป็นมาทริกซ์โดยใช้พอลิเมอร์ที่ฟองตัวได้ เช่น ไคโตซานหรือ HPMC ผสมรวมกับสารที่ทำให้เกิดฟองฟู (เช่น โซเดียมไบคาร์บอเนตและกรดซิตริก) หรือเป็นมาทริกซ์ที่มีช่องบรรจุของเหลวที่เปลี่ยนเป็นแก๊สที่อุณหภูมิร่างกาย การเกิดแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์จะอาศัยกรดในกระเพาะอาหารช่วยในปฏิกิริยาเคมีทำให้รูปแบบยาลอยตัวขึ้นและคงอยู่ในกระเพาะอาหาร นอกจากนี้แก๊สที่เกิดขึ้นยังไปลดความหนาแน่นของรูปแบบยาทำให้รูปแบบยาลอยตัวอยู่เหนือก้อนอาหารในกระเพาะอาหาร ส่วนประกอบที่สร้างแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์อาจผสมรวมเข้าไปในเนื้อมาทริกซ์ของเม็ดยาที่เตรียมเป็นเม็ดยารวมดา หรืออาจผสมกับไฮโดรคอลลอยด์แล้วตอกเม็ดแยกจากชั้นของตัวยาสาคัญเป็นยาเม็ดสองชั้น (bilayer tablet) เช่น ยาเม็ดมาทริกซ์ชนิดลอยตัวที่เตรียมจาก HPMC เม็ดยามีส่วนประกอบของสารที่ทำให้เกิดฟองฟูสามารถลอยตัวได้ภายในเวลาประมาณ 30 วินาทีและลอยตัวได้นานกว่า 8 ชั่วโมง โดยสามารถชะลอการปลดปล่อยตัวยาด้านานกว่า 8 ชั่วโมง¹⁰

2. รูปแบบยาแบบเกาะติดเยื่อเมือก (mucoadhesive systems)¹¹⁻¹⁴

การใช้รูปแบบยาชนิดเกาะติดเยื่อเมือกมีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มปริมาณยาในบริเวณเฉพาะที่เพื่อใช้รักษาโรคเฉพาะบริเวณ เช่น รักษาแผลในกระเพาะอาหาร รูปแบบยาแบบเกาะติดยังช่วยเพิ่มการดูดซึมยาโดยเพิ่มระยะเวลาการสัมผัสของยาในบริเวณที่ต้องการเพื่อให้ระดับยาในกระแสเลือดเพิ่มสูงขึ้น เช่น ในกรณีตัวยามีการละลายหรือการดูดซึมต่ำ

รูปแบบยานี้อาศัยสารที่มีคุณสมบัติเกาะติดได้ โดยจะเกาะติดกับเยื่อเมือกที่ผิวของเยื่อบุผิวกระเพาะอาหาร สารเหล่านี้ส่วนใหญ่เป็นพอลิเมอร์ที่มีสายโซ่ที่มีความยืดหยุ่นเพื่อให้สามารถแทรกสอดสายโซ่เข้าไปในพื้นที่ที่เกาะติดได้ มีหมู่ที่ชอบน้ำเพื่อเพิ่มความสามารถในการเปียก สามารถแผ่ไปยึดเกาะกับพื้นผิว หรือสามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนกับเมือกได้ เป็นต้น ตัวอย่างของพอลิเมอร์ที่ใช้ ได้แก่ โพลีคาร์บอซิล คาร์โบพอล ไคโตซาน คาร์บอกซีเมธิลเซลลูโลส

การเกาะติดของพอลิเมอร์สามารถจำแนกเป็น 3 ชนิดใหญ่ๆ¹³ ได้แก่ 1) การเกาะติดโดยอาศัยน้ำ (hydration-mediated adhesion) พอลิเมอร์ที่ชอบน้ำมีแนวโน้มที่จะดูดน้ำปริมาณมากและทำให้หนืด และมีคุณสมบัติเกาะติดได้ ระยะเวลาในการคงอยู่ในกระเพาะอาหารจะขึ้นอยู่กับอัตราการละลายของพอลิเมอร์ 2) การเกาะติดโดยใช้

พันธะ (bonding-mediated adhesion) การเกาะติดของพอลิเมอร์กับเยื่อบุผิวจะเกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดพันธะหลายชนิดทั้งกายภาพและเคมี เช่น การเกิดพันธะไฮโดรเจนของหมู่ไฮดรอกซิลหรือหมู่คาร์บอกซิล 3) การเกาะติดโดยใช้ตัวรับ (receptor-mediated adhesion) พอลิเมอร์บางชนิดสามารถจับกับตัวรับบนผิวของเซลล์ ทำให้สามารถคงอยู่ในกระเพาะอาหารได้นาน เช่น lectins ที่ได้จากมะเขือเทศสามารถจับกับหมู่น้ำตาลที่พบบนผิวของเมือกที่ปกคลุมเยื่อบุผิวหรือสารเกาะติดที่ได้จาก fimbriae ของแบคทีเรีย เป็นต้น

ข้อจำกัดของรูปแบบยาแบบเกาะติดเยื่อเมือกในกระเพาะอาหาร คือ ความผันแปรของระยะเวลาและตำแหน่งของการเกาะติด เนื่องจากชั้นเยื่อเมือกมีการผลัดเปลี่ยนอยู่ตลอดเวลาทำให้ไม่สามารถทำนายระยะเวลาและตำแหน่งการเกาะติดได้แม่นยำ นอกจากนี้ความแตกต่างของความเป็นกรดต่างในกระเพาะอาหารระหว่างบุคคลมีผลต่อการแตกตัวเป็นประจุของทั้งพอลิเมอร์ที่ใช้และมิวซินในเมือกที่ปกคลุมเยื่อบุผิว ทำให้การทำนายตำแหน่งการเกาะติดทำได้ยาก

3. รูปแบบยาชนิดพองตัว (swelling systems)^{1, 15, 16}

หลังจากรับประทานรูปแบบยาชนิดนี้จะเกิดการพองตัวหรือขยายขนาดซึ่งจะทำให้ไม่สามารถผ่านหูรูดที่ pylorus เข้าสู่ลำไส้เล็กส่วนต้นได้ ทำให้รูปแบบยาอยู่ในกระเพาะอาหารยาวนานขึ้น¹ การควบคุมการปลดปล่อยยาทำได้โดยการเลือกใช้พอลิเมอร์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลและมีคุณสมบัติพองตัวที่เหมาะสม ซึ่งเมื่อสัมผัสกับของเหลวในกระเพาะอาหาร พอลิเมอร์จะดูดน้ำและพองตัว ทำให้เกิดการเชื่อมต่อกัน (cross-links) ของโครงสร้างตาข่ายของพอลิเมอร์ ซึ่งจะป้องกันการละลายของพอลิเมอร์ทำให้รูปแบบยาคงรูปอยู่ได้ ความสมดุลระหว่างการพองตัวและระยะเวลาการพองตัวนี้ขึ้นกับความสามารถในการเชื่อมต่อนี้ระหว่างสายโซ่พอลิเมอร์ หากมีการเชื่อมต่อนี้มากจะลดความสามารถในการพองตัว ทำให้คงอยู่ในรูปแบบเดิมได้ในระยะเวลานาน ในทางตรงข้ามหากสายโซ่พอลิเมอร์มีการเชื่อมต่อน้อยจะมีผลให้เกิดการพองตัวอย่างมาก ทำให้เกิดการละลายของพอลิเมอร์อย่างรวดเร็ว ดังนั้นจึงจำเป็นต้องปรับอัตราการศึกษาการเชื่อมต่อนี้ให้เหมาะสม เพื่อให้มีความสมดุลระหว่างอัตราการพองตัวและการละลาย รูปแบบยานี้จะสูญเสียความแข็งแรงได้จากการเสียดสี การกัดกร่อน หรือในสภาวะกรดในกระเพาะอาหาร หรืออาจแตกเป็นชิ้นเล็กๆ จากการขยายตัวอย่างต่อเนื่อง ทำให้ระยะเวลาคงอยู่ได้ต่ำกว่าที่คาดการณ์ไว้

ข้อจำกัดของรูปแบบยาชนิดพองตัวคือ ขนาดของรูปแบบยาที่ใหญ่กว่าช่องเปิดของหูรูด pyloric ของกระเพาะอาหารซึ่งอาจทำให้เกิดการอุดตันของทางเดินอาหารแบบชั่วคราวได้

4. รูปแบบยาชนิดความหนาแน่นสูง (high-density systems)^{1, 17}

รูปแบบยาชนิดนี้อาศัยการตกตะกอนเป็นกลไกที่ทำให้เพลเลตคงอยู่ในกระเพาะอาหารใกล้กับส่วน pylorus โดยเพลเลตที่มีความหนาแน่นสูงประมาณ 3 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตรสามารถคงอยู่ได้ในกระเพาะอาหารแม้ว่าจะมีการเคลื่อนไหวแบบ peristalsis ของกระเพาะอาหาร

ข้อจำกัดของระบบนี้คือการเตรียมเพื่อให้ได้รูปแบบยาที่มีความหนาแน่น 2.4-2.8 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตรทำได้ยาก จำเป็นต้องอาศัยสารช่วยจำพวกแบเรียมซัลเฟต ซิงค์ออกไซด์ ไททานเนียมไดออกไซด์ หรือผงเหล็กในการเตรียม อย่างไรก็ตามรูปแบบยาชนิดความหนาแน่นสูงนี้ยังไม่มีการจำหน่ายเพื่อใช้ในมนุษย์เนื่องจากสารช่วยอาจตกค้างในกระเพาะอาหาร แต่ระบบนี้ได้รับการพัฒนาเพื่อนำส่งยาฆ่าพยาธิในสัตว์เคี้ยวเอื้องแล้ว

บทสรุป

นอกจากแนวทางการยั้งระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารโดยอาศัยหลักการลอยตัว การเกาะติด การพองตัวและการตกตะกอนดังที่กล่าวมาแล้ว ยังมีแนวคิดอื่น เช่น การใช้ยาเพื่อเพิ่มระยะเวลาในการทำให้กระเพาะอาหารว่าง (gastric emptying time) ร่วมกับยาที่ต้องการออกฤทธิ์ (แต่ยังไม่เป็นที่ยอมรับของแพทย์เนื่องจากอาจมีความเสี่ยงจากฤทธิ์ของ

ยาที่ใช้) หรือการใช้รูปแบบยาหลายชนิดร่วมกัน เช่น การใช้รูปแบบยาคอนติงซ์ร่วมกับรูปแบบยาคอนติงซ์เม็ดแข็ง เป็นต้น ซึ่งต้องอาศัยข้อมูลจากผลการวิจัยและพัฒนาอย่างต่อเนื่อง

การประเมินประสิทธิภาพของรูปแบบยานั้นจำเป็นต้องมีการประเมินทั้งในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลอง เนื่องจากการประเมินเฉพาะในหลอดทดลองอาจได้ผลเป็นที่น่าพอใจแตเมื่อนำมาประเมินในสัตว์ทดลองกลับพบผลที่แตกต่างจากที่คาดการณ์ไว้

รูปแบบยาคอนติงซ์ระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารพัฒนาเพื่อเพิ่มชีวประสิทธิผลและความคุมการปลดปล่อยยาในช่วงการดูดซึม เป็นแนวทางหลักอย่างหนึ่งของการวิจัยทางเภสัชกรรมในสองทศวรรษที่ผ่านมา ซึ่งการพัฒนาแบบยาใหม่ๆ ทำให้เกิดผลิตภัณฑ์ที่มีการรักษาแนวใหม่และจะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยในอนาคตต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Chawla G, Gupta P, Koradia V, et al. Gastroretention: A means to address regional variability in intestinal drug absorption. *Pharmaceutical Technology* 2003; July: 50-68.
2. Tur KM, Ch'ng H, Baie S. Use of bioadhesive polymer to improve the bioavailability of griseofulvin. *International Journal of Pharmaceutics* 1997; 148: 63-71.
3. Singh BM, Kim KH. Floating drug delivery systems: an approach to controlled drug delivery via gastric retention. *Journal of Controlled Release* 2000; 63: 235-59.
4. Timmermans J, Moes AJ. Factors controlling the buoyancy and gastric retention capabilities of floating matrix capsules: new data for reconsidering the controversy. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1994; 83 : 18-24.
5. Joseph NJ, Lakshmi S, Jayakrishnan A. A floating-type oral dosage form for piroxicam based on hollow polycarbonate microspheres: in vitro and in vivo evaluation in rabbits. *Journal of Controlled Release* 2002; 79: 71-9.
6. Kawashima Y, Niwa T, Takeuchi H, et al. Preparation of multiple unit hollow microspheres (microballoons) with acrylic resin containing tranilast and their drug release characteristics (in vitro) and floating behavior (in vivo). *Journal of Controlled Release* 1991; 16: 279-90.
7. Whitehead L, Fell JT, Collett JH, et al. Floating dosage forms: an in-vivo study demonstrating prolonged gastric retention. *Journal of Controlled Release* 1998; 55: 3-12.
8. Yuasa H, Takashima Y, Kanaya Y. Studies on the development of intragastric floating and sustained release preparation. I. Application on calcium silicate as a floating carrier. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1996; 44: 1361-6.
9. Sriamornsak P, Thirawong N, Puttipipatkachorn S. Novel emulsion gel spheres for intragastric floating drug delivery. *Journal of Controlled Release* 2004; submitted.
10. Baumgartner S, Kristl J, Vrecer F, et al. Optimisation of floating matrix tablets and evaluation of their gastric residence time. *International Journal of Pharmaceutics* 2000; 195: 125-35.
11. Lee JW, Park JH, Robinson JR. Bioadhesive-based dosage forms: the next generation. *Journal of Pharmaceutical Science* 2000; 89(7): 850-65.
12. Vasir JK, Tambwekar K, Garg S. Bioadhesive microspheres as a controlled drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics* 2003; 255: 13-32.

13. Park K, Robinson JR. Bioadhesive polymers as platforms for oral-controlled drug delivery: method to study bioadhesion. International Journal of Pharmaceutics 1984; 19(1): 107-27.
14. Pappas NA, Sahlin JJ. Hydrogels as mucoadhesive and bioadhesive materials: a review. Biomaterials 1996; 17: 1553-61.
15. Gupta P, Vermani K, Garg S. Hydrogel: From controlled release to pH-responsive drug delivery. Drug Discovery Today 2002; 7(10): 569-79.
16. Klausner EA, Lavy E, Friedman M, et al. Expandable gastroretentive dosage forms. Journal of Controlled Release 2003; 90: 143-62.
17. Klink PR, Ferguson TH, Magruder JA. Formulation of veterinary dosage form, In: Hardee GE, Baggot JD, (ed) Development and formulation of veterinary dosage forms. New York : Marcel Dekker, 1998: 215-9.

แบบ

1. 1

2. 1

3. 1

4. 1

5. 1

แบบทดสอบ

1. ข้อใดคือวัตถุประสงค์ในการยืดระยะเวลาของรูปแบบยาให้คงอยู่ในกระเพาะอาหาร
 1. เพื่อให้ยาออกฤทธิ์เฉพาะที่ในกระเพาะอาหาร
 2. เพื่อเพิ่มการดูดซึมยาในทางเดินอาหาร
 3. เพื่อลดความถี่ในการใช้ยา
 4. เพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา
 5. ถูกทุกข้อ
2. ข้อใดจัดว่าเป็นประโยชน์ของรูปแบบยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร
 1. เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาแผลในกระเพาะอาหารที่เกิดจากการติดเชื้อ *H. pylori* โดยยาที่ปลดปล่อยออกมาเฉพาะที่
 2. เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการลดกรดของยาลดกรดชนิดควบคุมการปลดปล่อยแบบเฉพาะที่
 3. สามารถใช้เป็นตัวพาในการนำส่งยาด้านจุลชีพที่ดูดซึมได้ดีในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น
 4. ข้อ 1. และ 2. ถูกต้อง
 5. ถูกทุกข้อ
3. ปัจจัยที่มีผลต่อระยะเวลาคงอยู่ของรูปแบบยาในกระเพาะอาหาร คือ
 1. อาหารที่รับประทานร่วมด้วย
 2. ลักษณะของรูปแบบยา
 3. สภาวะโรคที่เป็น
 4. การได้รับยาอื่นร่วมด้วย
 5. ถูกทุกข้อ
4. ยาในข้อใดไม่ควรนำไปพัฒนาให้อยู่ในกระเพาะอาหารนาน
 1. ยาที่ไม่คงตัวในสภาวะกรด
 2. ยาที่ถูกดูดซึมได้เฉพาะที่ลำไส้เล็กส่วนต้นเท่านั้น
 3. ยาที่สลายตัวได้ง่ายในลำไส้เล็ก
 4. ยาที่มีการละลายน้ำต่ำ
 5. ยาที่ต้องการให้ออกฤทธิ์เฉพาะที่
5. รูปแบบยาเตรียมในข้อใดที่คาดว่าจะไม่สามารถคงอยู่ในกระเพาะอาหารได้นาน
 1. การใช้พอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติเกาะติด เช่น โพลีอะคริลิกบรจุในแคปซูลร่วมกับยา griseofulvin
 2. การเตรียมอนุภาคขนาดเล็กบรจุรวมกันในแคปซูล ในรูปแบบหน่วยย่อยหลายหน่วย (multiple-unit dosage forms)
 3. การผสมแบเรียมซัลเฟตกับตัวยาเพื่อเพิ่มความหนาแน่นของรูปแบบยา
 4. การผสมโซเดียมไบคาร์บอเนตลงในแคลเซียมอัลจินเตก่อนเตรียมเป็นเม็ดบีด
 5. การเตรียมไฮโดรเจลของโพลีไวนิลไพโรลิโดนที่มีการพองตัวเมื่อมีการสัมผัสกับของเหลว

6. ข้อใดไม่ใช่ข้อจำกัดของรูปแบบยาชนิดลอยตัวในกระเพาะอาหาร
 1. ต้องอาศัยของเหลวในกระเพาะอาหารช่วยในการลอยตัว
 2. ไม่เหมาะกับยาที่สลายตัวในกรด
 3. ไม่เหมาะกับยาที่มีปัญหาการละลายในกรด
 4. ผงยาที่มีขนาดอนุภาคเล็ก
 5. ต้องการแรงช่วยในการลอยตัวเหนือก้อนอาหารในกระเพาะ
7. การเตรียมรูปแบบยาในข้อใดที่คาดว่าจะไม่สามารถลอยตัวในกระเพาะอาหารได้
 1. การเตรียมแคลเซียมอัลจิเนตเจลบีดแล้วทำให้แห้งโดยวิธีเยือกแข็ง
 2. การเตรียมอนุภาคที่มีรูพรุนมากโดยใช้แคลเซียมซิลิเกตเป็นสารช่วย
 3. การผสมกรดซิตริกกับสารโพลีแซคคาไรด์แล้วตอกเป็นเม็ด
 4. การเตรียมอนุภาคโดยใช้น้ำมันพืชช่วยลดความหนาแน่น
 5. การระเหยตัวทำละลายออกในขั้นตอนการเตรียม ทำให้โครงสร้างเป็นรูพรุนคล้ายรวงผึ้ง
8. สาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดความผันแปรของรูปแบบยาชนิดเกาะติดเยื่อเมือกในกระเพาะอาหาร คือ
 1. การผลิตเปลี่ยนของเยื่อเมือกอย่างต่อเนื่อง
 2. ชนิดของพอลิเมอร์ที่เลือกใช้
 3. ขนาดของรูปแบบยา
 4. อาหารที่รับประทานร่วมด้วย
 5. คุณสมบัติการละลายของยา
9. ปัญหาสำคัญที่อาจเกิดขึ้นของรูปแบบยาชนิดพองตัวที่ยืดระยะเวลาอยู่ในกระเพาะอาหาร คือ
 1. การอุดตันทางเดินอาหารแบบชั่วคราว
 2. การไม่สลายตัวของพอลิเมอร์
 3. การสลายตัวของยา
 4. การเก็บกักยาในรูปแบบยา
 5. ไม่มีข้อใดถูก
10. สาเหตุสำคัญที่ทำให้รูปแบบยาชนิดความหนาแน่นสูงยังไม่มีการนำมาใช้ในมนุษย์
 1. การออกแบบรูปแบบยาทำได้ยาก
 2. ปัญหาการตกค้างในร่างกายของสารช่วยเพิ่มความหนาแน่น
 3. รูปแบบยาที่มีขนาดใหญ่เกินไป ทำให้รับประทานยาก
 4. ขนาดยาสูงมาก
 5. ต้องการการเก็บรักษาแบบเฉพาะ



สาร
(Nat

ภญ.ผ
ภาควิ
วิทยา

รหัส 1

จำนวน

วันที่รั

วันที่ท

วัตถุประสงค์

1. เ

2. เ

ซี

3. เ

บทคัด

activit

ซึ่งสาร

(antiar

บางชนิด

ผลิตภัณฑ์

การใช้

