



วารสาร โดยไทยดอยคอม

ปีที่ 5 เดือนตุลาคม 2553

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อจบบัณฑิต (on-line)



## ระบบนำส่งยาชนิดลอยตัว (Floating Drug Delivery System)

อาจารย์ ชวาลินี อัครเวม

อาจารย์ประจำกลุ่มวิชาเภสัชอุตสาหกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ

รหัส 1-000-SPU-000-1010-01

จำนวน 2.00 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 1 ตุลาคม 2553

วันที่หมดอายุ: 1 ตุลาคม 2555

### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงหลักการของระบบนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร (gastroretentive drug delivery system)
2. เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงระบบนำส่งยาชนิดลอยตัว (floating drug delivery system) ทั้งในแง่ของรูปแบบ การนำไปใช้ประโยชน์ และข้อจำกัดของระบบนำส่งชนิดนี้

### บทคัดย่อ

ระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวเป็นรูปแบบหนึ่งของระบบนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร เป็นระบบนำส่งยาที่มีการออกแบบให้สามารถคงอยู่ได้ในกระเพาะอาหารเป็นระยะเวลาตามที่ต้องการ โดยอาศัยคุณสมบัติของการลอยตัวอยู่ได้ในช่องของเหลวในกระเพาะอาหาร เพื่อส่งเสริมให้เกิดการดูดซึมยาหรือการออกฤทธิ์เฉพาะที่ได้โดยมีประสิทธิภาพ ระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวมีทั้งในรูปแบบระบบหนึ่งหน่วย และระบบหลายหน่วย กลไกในการส่งเสริมให้เกิดการลอยตัวที่ใช้ ได้แก่ ระบบฟองฟู และระบบที่ไม่ใช่ฟองฟู ซึ่งแต่ละวิธีอาศัยหลักการและองค์ประกอบของระบบที่แตกต่างกัน ดังนั้นการมีความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวในภาพรวม จะมีประโยชน์ในการพัฒนาสูตรตำรับให้ได้มาซึ่งระบบนำส่งยาที่มีประสิทธิภาพต่อไป

คำสำคัญ: ระบบนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร, ระบบนำส่งยาชนิดลอยตัว, ระบบที่ไม่ใช่ฟองฟู, ระบบฟองฟู, Gastroretentive drug delivery system, Floating drug delivery system, Noneffervescent system, Effervescent system

## บทนำ

ระบบควบคุมการปลดปล่อยและนำส่งยาได้มีการพัฒนาเพื่อให้สามารถนำส่งยาไปสู่เป้าหมายได้อย่างมีประสิทธิภาพ และพยายามลดข้อจำกัดอันเนื่องมาจากปัจจัยทางสรีรวิทยา ซึ่งข้อจำกัดหนึ่งของการนำส่งยาที่ทางเดินอาหารมักเกิดจาก การไม่สามารถควบคุมระยะเวลาที่ระบบยาจะคงอยู่ในระบบทางเดินอาหารในตำแหน่งที่ต้องการ หรือปัจจัยที่เป็นผลมาจากกระบวนการ gastric emptying ที่กระเพาะอาหารบีบตัวไล่อาหารออกจากกระเพาะอาหารไปสู่ลำไส้เล็กในส่วนของ duodenum โดยเวลาที่ใช้ในกระบวนการนี้ เรียกว่า gastric emptying time ที่พบว่ามีความแตกต่างกันตั้งแต่ 2-3 นาทีถึง 12 ชั่วโมง จากความแปรปรวนลักษณะนี้ส่งผลต่อการดูดซึมยาหรือชีวประสิทธิผล พบว่าด้วยบางชนิดต้องการระยะเวลาที่มากพอที่จะเกิดการดูดซึมยา หรือให้เกิดการรักษาเฉพาะที่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีของตัวยามีตำแหน่งในการดูดซึมยาหรือต้องการฤทธิ์เฉพาะที่บริเวณกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น จึงมีการพัฒนาระบบนำส่งยาที่ควบคุมให้มีระยะเวลาที่อยู่ในกระเพาะอาหาร (gastric retention time) ยาวนานขึ้น เรียกระบบดังกล่าวนี้ว่าระบบนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร (gastroretentive drug delivery system)

## ข้อควรพิจารณาพื้นฐานของระบบนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร<sup>1-3</sup>

นอกจากปัจจัยทางสรีรวิทยาของกระเพาะอาหารหรือลักษณะทางกายภาพเฉพาะบุคคล อาทิเช่น อายุ ดัชนีมวลกาย เพศ ท่าทางของร่างกาย ที่จะมีผลต่อระยะเวลาที่ระบบนำส่งยาจะคงอยู่ในกระเพาะอาหาร ในส่วนของระบบนำส่งยายังมีปัจจัยหลักที่ต้องคำนึงถึง 2 อย่าง คือ

1. **ขนาดของระบบนำส่งยา** โดยทั่วไปกระเพาะอาหารในส่วน pylorus เป็นช่องเปิดที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ  $12 \pm 7$  มิลลิเมตร อาหารรวมถึงรูปแบบยาต่าง ๆ ที่รับประทานจะถูกส่งผ่านช่องเปิดนี้โดยกลไกการบีบตัวเพื่อผลักดันให้เคลื่อนที่ไปยังลำไส้เล็ก จากการศึกษาพบว่าอนุภาคที่มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางน้อยกว่า 7 มิลลิเมตร จะสามารถผ่านช่องเปิดนี้ได้ ขณะที่อนุภาคที่มีขนาดใหญ่กว่า 15 มิลลิเมตร จะใช้เวลาในการคงอยู่ในกระเพาะอาหารที่นานกว่า
2. **ความหนาแน่นของระบบนำส่งยา** ระบบนำส่งยาที่มีค่าความหนาแน่นน้อยกว่าของเหลวในกระเพาะอาหาร จะสามารถลอยตัวอยู่ที่ผิวของของเหลวนั้นได้ ขณะที่ระบบนำส่งยาที่มีความหนาแน่นมากกว่าจะจมตัวอยู่ที่ส่วนล่างของกระเพาะอาหาร ซึ่งทั้ง 2 ลักษณะส่งผลให้ระบบนำส่งยาไม่อยู่ในบริเวณกล้ามเนื้อหูรูดที่รอยต่อกระเพาะอาหารที่เชื่อมต่อลำไส้เล็ก (pylorus) ทำให้ระบบนำส่งยาสามารถคงอยู่ในกระเพาะอาหารได้นานมากขึ้น

## รูปแบบของระบบนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร (Gastroretentive drug delivery system)<sup>1,3,4-6</sup>

1. **ระบบขยายตัว (expandable systems)** เป็นรูปแบบของระบบนำส่งที่สามารถเกิดการขยายตัวให้มีขนาดใหญ่กว่าช่องเปิดบริเวณกล้ามเนื้อหูรูดที่รอยต่อกระเพาะอาหารที่เชื่อมต่อลำไส้เล็ก ระบบนำส่งจึงสามารถคงอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นได้เวลานาน ซึ่งเมื่อมีการ

ปลดปล่อยตัวยาเสร็จสิ้นจะต้องมีขนาดเล็ก เพื่อถูกขับออกจากกระเพาะอาหารได้โดยไม่เกิดการปิดกั้นหรืออุดตันกระเพาะอาหาร ตัวอย่างเช่น ระบบแผ่ขยายตัว (unfoldable systems) ที่มีพอลิเมอร์ที่สลายได้ทางชีวภาพ (biodegradable polymers) เป็นองค์ประกอบ หลักการคือการบรรจุระบบนำส่งที่สามารถเกิดการแผ่ขยายได้ไว้ภายในตัวพา เช่น แคปซูล โดยระบบนำส่งอาจมีรูปร่างที่หลากหลาย เช่น รูปร่างเป็นแผ่นกลม (disc) วงแหวน (ring) หรือ เตตระฮีดรัล (tetrahedral) ที่จะถูกม้วนพับหรืออัดแน่นไว้ภายใน เมื่อตัวพาถูกย่อยสลาย ระบบนำส่งภายในจะขยายตัวออกมาและคงอยู่ได้ในกระเพาะอาหาร หรือการออกแบบรูปร่างของระบบนำส่งคล้ายสปริงหรือตัว y ทำให้ลักษณะของระบบนำส่งจะมีส่วนที่ยื่นยาวที่จะยึดติดไว้กับส่วนกักเก็บตัวยาที่มักเป็นพอลิเมอร์ เช่น Krucel โพลีเอครีลิกเอท เช่น Eudragit E, polylactones ด้วยรูปร่างและลักษณะดังกล่าวทำให้ระบบนำส่งยังคงอยู่ในกระเพาะอาหารได้นานขึ้น<sup>7</sup>

2. ระบบพองตัว (swelling systems) เป็นการพัฒนาระบบกักเก็บยาที่ประกอบด้วยสารที่มีคุณสมบัติในการพองตัว โดยอาจเป็นสารกลุ่มพอลิเมอร์ หรือ ไฮโดรเจล ที่พบว่าเกิดการพองตัวได้ 2-50 เท่าในกระเพาะอาหาร ทำให้ระบบนำส่งไม่สามารถเคลื่อนผ่านออกไปยังลำไส้เล็กได้ โดยอาจเคลือบผิวด้านนอกด้วยพอลิเมอร์ที่ยอมให้ตัวยาและน้ำซึมผ่าน เพื่อเป็นการควบคุมการปลดปล่อยตัวยา เมื่อระบบสัมผัสกับของเหลวในกระเพาะอาหารจะเกิดการพองตัวให้มีขนาดใหญ่ขึ้นพร้อม ๆ กับการปลดปล่อยตัวยาออกจากระบบ

3. ระบบยึดติดเยื่อ (bioadhesive systems) เป็นระบบนำส่งยาที่สามารถเกาะยึดพื้นผิวชั้น epithelial ในกระเพาะอาหาร และเกิดการนำส่งเฉพาะที่เพื่อเพิ่มการดูดซึมยา พอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติในการยึดติด (bioadhesive polymer) แบ่งได้เป็น กลุ่มของพอลิเมอร์ที่ได้จากการสังเคราะห์ เช่น โพลีเอครีลิกแอซิด ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส หรือพอลิเมอร์จากสารธรรมชาติ เช่น ไฮยาลูโรนิกแอซิด หรือ ไคโตซาน แต่จากการศึกษาพบว่ามักมีประสิทธิภาพต่ำในการยึดติดที่เยื่อทางเดินอาหาร เนื่องจากความแข็งแรงในการยึดเกาะที่ไม่พอเพียงที่จะต้านทานการเคลื่อนที่ของผนังกระเพาะอาหาร รวมทั้งการผลิตเมือกมิวซินออกมาที่พื้นผิวของเยื่อกระเพาะอาหารตลอดเวลา จะส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพในการเกาะยึดของระบบนำส่ง

4. ระบบความหนาแน่นสูง (high-density systems) เป็นระบบนำส่งยาที่มีความหนาแน่นมากกว่าของเหลวในกระเพาะอาหาร โดยทั่วไประบบที่มีค่าความหนาแน่นประมาณ 1.3 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร หรือมากกว่า จะจมอยู่ที่บริเวณส่วนล่างสุดของกระเพาะอาหาร ทำให้ไม่ถูกผลักดันออกจากกระเพาะอาหารผ่านทาง pylorus จากการศึกษ pellet ที่มีค่าความหนาแน่นอย่างน้อย 1.5 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร พบว่าจะมีระยะเวลาที่คงค้างอยู่ในกระเพาะอาหารที่ยาวนานขึ้น สารช่วยที่ใช้เพิ่มค่าความหนาแน่นในกรณีนี้ ได้แก่ แบเรียมซัลเฟต ซิงค์ออกไซด์ ไททาเนียมไดออกไซด์

5. ระบบความหนาแน่นต่ำ หรือระบบลอยตัว (low-density systems, floating systems) จากการที่ระบบนำส่งยามีความหนาแน่นน้อยกว่าของเหลวในกระเพาะอาหาร จึงสามารถลอยตัวอยู่ที่พื้นผิวของของเหลวในกระเพาะอาหาร พบว่าเป็นระบบนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลา

คงอยู่ในกระเพาะอาหารที่ได้รับความนิยมอย่างแพร่หลาย จึงเป็นระบบนำส่งยาที่บทความนี้จะกล่าวถึงในรายละเอียดต่อไป

### ระบบนำส่งยาระบายลอยตัว (Floating drug delivery system: FDDS)

เป็นระบบนำส่งยาที่มีค่าความหนาแน่นน้อยกว่าความหนาแน่นของของเหลวในกระเพาะอาหารที่ปกติจะมีค่าประมาณ 1.004 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร ดังนั้นจึงสามารถลอยตัวอยู่ในกระเพาะอาหาร โดยไม่ขึ้นกับอัตราการบีบตัวของกระเพาะอาหารที่บีบไล่อาหารออกสู่ลำไส้เล็ก (gastric emptying rate) ทำให้ระบบนำส่งยาอยู่ในกระเพาะอาหารได้นาน และสามารถควบคุมให้เกิดการปลดปล่อยตัวยอย่างช้า ๆ ในระยะเวลาตามต้องการ ภายหลังจากปลดปล่อยตัวยาส่วนที่เหลือของระบบจะถูกขับออกจากกระเพาะอาหาร ในปัจจุบันได้มีการศึกษาพัฒนาระบบดังกล่าวในรูปแบบที่หลากหลาย เช่น ผงยา แกรนูล แคปซูล ยาเม็ด ลามิเนตฟิล์ม หรือ อนุภาคทรงกลมขนาดเล็กที่มีรูกลวง (hollow microsphere)<sup>2,8</sup> โดยตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยาในท้องตลาดที่เป็นระบบนำส่งยาระบายลอยตัว ได้แก่ Valrelease<sup>®</sup>, Madopar<sup>®</sup> HBS, Liquid gaviscon<sup>®</sup>, Topalkan<sup>®</sup>, Convicon<sup>®</sup>, Cytotec<sup>®</sup>, Cifran OD<sup>®</sup>

### รูปแบบของระบบนำส่งยาระบายลอยตัว

1. แบ่งตามหน่วยของระบบนำส่งยา สามารถแบ่งได้เป็นระบบหนึ่งหน่วย และระบบหลายหน่วย<sup>2</sup>

1.1 ระบบหนึ่งหน่วย (single-unit system) คือรูปแบบยาที่ประกอบด้วยหน่วยเดียวในระบบยา เช่น ยาเม็ด หรือยาแคปซูล มักใช้ระบบ hydrodynamically balanced systems (HBS) ในการส่งเสริมให้รูปแบบยาสามารถเกิดการลอยตัวในกระเพาะอาหารได้ ทั่วไปมักใช้สารกลุ่มไฮโดรคอลลอยด์ เพื่อก่อให้เกิดเป็นพื้นผิวที่มีการพองตัวเมื่อสัมผัสน้ำ และกักเก็บอากาศไว้เพื่อส่งเสริมให้เกิดการลอยตัวได้ เป็นรูปแบบยาเม็ดหรือแคปซูลลอยตัว เช่น ยาเม็ดรูปแบบเมทริกซ์ โดยระบบเมทริกซ์ของเม็ดยาจะประกอบด้วย โพลีเมอร์ ตัวยารวมถึง สารก่อให้เกิดฟองก๊าซ จะสามารถส่งเสริมให้เกิดการลอยตัวอยู่ในกระเพาะอาหารได้ รูปแบบยาเม็ดหลายชั้น (multiple-layers tablets) หรือ แคปซูล 2 ชั้น (bilayer capsules) ที่ประกอบด้วยชั้นลอยตัว (floating layer) และชั้นปลดปล่อยตัวย (release layer) แต่ระบบหนึ่งหน่วยยังคงมีข้อด้อยในด้านความแปรปรวนในการคงอยู่ในกระเพาะอาหารที่สูง การยึดติดกัน หรือการปิดกั้นระบบทางเดินอาหาร ที่อาจส่งผลทำให้เกิดการระคายเคืองต่อทางเดินอาหาร

1.2 ระบบหลายหน่วย (multiple-unit system) คือรูปแบบยาที่ประกอบด้วยหน่วยย่อยจำนวนมากในหนึ่งขนาดยา เป็นระบบที่พัฒนาขึ้นเพื่อลดข้อเสียของระบบหนึ่งหน่วย พบว่ารูปแบบที่เป็นระบบหลายหน่วยจะมีความแปรปรวนต่ำ มีความสม่ำเสมอในการดูดซึมยา และป้องกันการเกิดการปลดปล่อยยาในขนาดสูงที่ก่อให้เกิดปัญหาการทะลักของยา (dose dumping) ในร่างกายได้ดีกว่าระบบหนึ่งหน่วย เนื่องด้วยเป็นระบบที่ประกอบด้วยอนุภาคขนาดเล็ก แต่ละหน่วยย่อยนั้นจะกระจายและแขวนตัวอยู่ในของเหลวในกระเพาะอาหาร โดยไม่เกิด

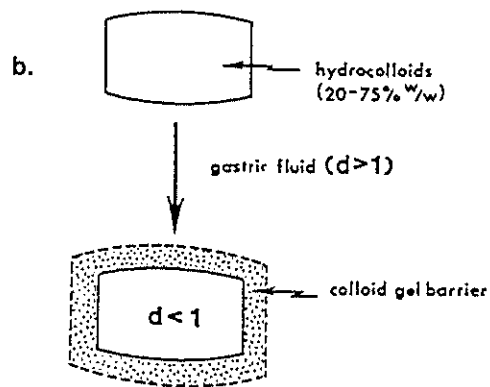
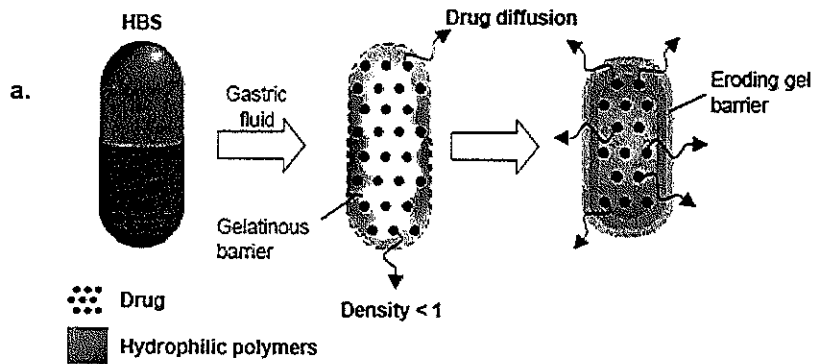
การรวมตัว เช่น รูปแบบที่เป็นไมโครสเฟียส์ (microspheres) หรือ เพลเลท (pellet)<sup>9</sup> ที่มีความสามารถในการนำส่งตัวยาได้ในปริมาณสูง หรือ การพัฒนาให้เป็น microsphere มีรูกลวงภายในที่จะมีประสิทธิภาพในการลอยตัวได้ดี หรือในอีกหนึ่งรูปแบบที่พบได้ คือ อนุภาคทรงกลมที่มีโครงสร้างเป็นรูพรุน มีชื่อเรียกว่า ไมโครบอลลู่น (microballoons)

2. แบ่งตามกลไกที่ก่อให้เกิดการลอยตัว แบ่งได้เป็น 2 กลไก ได้แก่ ระบบที่ไม่ใช่ฟองฟู และ ระบบฟองฟู<sup>3,8</sup>

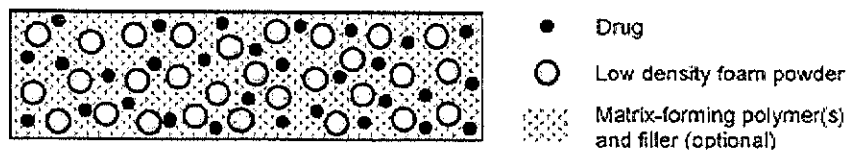
2.1 ระบบที่ไม่ใช่ฟองฟู (noneffervescent FDDS) แบ่งได้เป็น 2 ระบบ

2.1.1 *Hydrodynamically balanced systems (HBS)* ระบบจะประกอบด้วย สารก่อเจล หรือสารที่มีประสิทธิภาพในการพองตัวได้สูง ทัวไปมักใช้สารจำพวกโพลีเมอร์ที่ชอบน้ำ (hydrophilic polymer) พบว่าไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลสเป็นโพลีเมอร์ที่นิยมใช้อย่างแพร่หลายมากที่สุด รวมถึงไฮดรอกซีเอทิลเซลลูโลส ไฮดรอกซีโพรพิลเซลลูโลส และ โซเดียมคาร์บอกซีเมธิลเซลลูโลส เมื่อผสมตัวยาและสารก่อเจลไฮโดรคอลลอยด์จะเกิดการพองตัว เมื่อมีการสัมผัสกับของเหลวในทางเดินอาหาร ทำให้สามารถคงสภาพและมีความหนาแน่นน้อย อีกทั้งยังเกิดการเก็บกักอากาศไว้ภายในชั้นโพลีเมอร์ที่พองตัว จึงทำให้เกิดการลอยตัวอยู่ได้ โครงสร้างเจลจะทำหน้าที่เก็บกักตัวยาไว้ภายใน และควบคุมการปลดปล่อยตัวยาออกมาอย่างช้า ๆ โดยการแพร่ผ่านชั้นเจล จึงได้เป็นระบบนำส่งยาแบบออกฤทธิ์นานได้ พบว่าอัตราส่วนของตัวยาต่อชนิดและปริมาณของโพลีเมอร์ที่เลือกใช้จะส่งผลต่อการปลดปล่อยตัวยา ตัวอย่างของแคปซูลที่บรรจุส่วนผสมของตัวยาและไฮโดรคอลลอยด์ เมื่อมีการสัมผัสกับของเหลวในทางเดินอาหาร เปลือกแคปซูลเกิดการละลาย ส่วนผสมภายในสัมผัสกับของเหลว และเกิดการพองตัวได้เป็นชั้นเจล ทำให้สามารถเกิดการลอยตัวอยู่ได้ในที่สุด ดังแสดงในรูปที่ 1a ส่วนในการพัฒนาสูตรตำรับยาเม็ด จะทำการผสมตัวยาและสารช่วยประเภทไฮโดรคอลลอยด์ ตัวอย่างเช่น เมธิลเซลลูโลส ไฮดรอกซีโพรพิลเซลลูโลส ไฮดรอกซีเอทิลเซลลูโลส หรือ โซเดียมคาร์บอกซีเมธิลเซลลูโลส แล้วนำไปตอกอัด เมื่อเม็ดยาสัมผัสกับของเหลวในทางเดินอาหาร และเกิดการซึมผ่านของน้ำ จะก่อให้เกิดชั้นเจลบริเวณพื้นผิวของเม็ดยา ดังรูปที่ 1b

2.1.2 ระบบที่มีความหนาแน่นต่ำ หากระบบนำส่งมีความหนาแน่นต่ำกว่าค่าของเหลวในกระเพาะอาหาร (< 1 กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร) จะสามารถเกิดการลอยตัวได้อย่างรวดเร็ว โดยในระบบอาจใช้สารที่มีความหนาแน่นต่ำเป็นส่วนประกอบ ตัวอย่างเช่น การนำผงโพลีโพรพิลีนความหนาแน่นต่ำผสมกับพอลิเมอร์ที่ก่อเมทริกซ์ เช่น HPMC โพลีอะครีเลต โซเดียมอัลจิเนต คาราจีแนน ร่วมกับตัวยาและสารช่วยอื่นก่อนนำไปตอกอัดเม็ดยา ดังแสดงในรูปที่ 2 ที่พบว่าระบบดังกล่าวสามารถลอยตัวอยู่ในสภาวะจำลองของของเหลวในกระเพาะอาหาร<sup>10</sup>

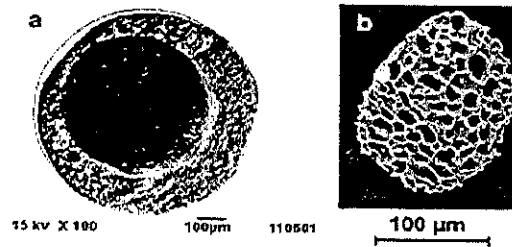


รูปที่ 1 Hydrodynamically balanced system (HBS)  
 (a) แคปซูลรูปแบบลอยตัว (floating capsule)<sup>3</sup>  
 (b) ยาเม็ดรูปแบบลอยตัว (floating tablet)<sup>8</sup>



รูปที่ 2 ส่วนประกอบของ low-density floating matrix tablets<sup>3</sup>

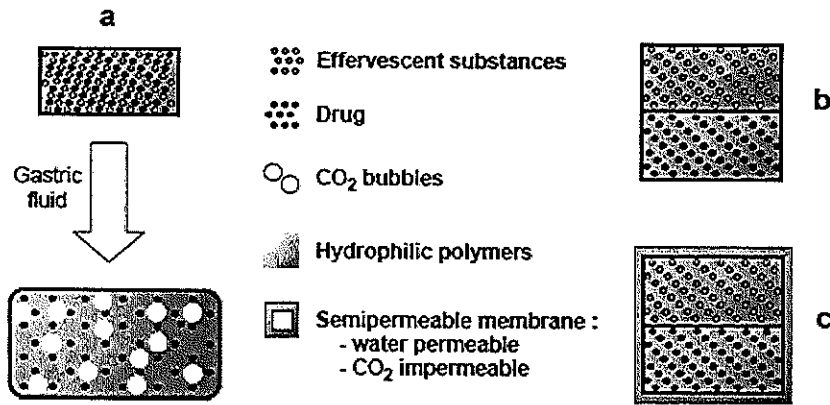
นอกจากนี้พบว่ามีการใช้เทคนิคที่ทำให้ระบบนำส่งยาที่มีลักษณะเป็นรูกลวงหรือรูพรุนที่จะส่งผลทำให้ระบบนำส่งยาที่มีความหนาแน่นต่ำ เช่น ระบบนำส่งยาแบบอนุภาคทรงกลมขนาดเล็กที่มีรูกลวง มักเตรียมขึ้นได้โดยอาศัยวิธีการแพร่ของสารละลาย (solvent diffusion) หรือเทคนิคการระเหย (evaporation method) ได้เป็นระบบหลายหน่วยที่เรียกว่า ไมโครบอลลูน ดังแสดงในรูปที่ 3a โพลีเมอร์ที่นิยมใช้ คือ โพลีคาร์บอเนต Eudragit S เซลลูโลสอะซิเตต แคลเซียมอัลจิเนต ประสิทธิภาพในการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวยาคจะขึ้นอยู่กับปริมาณโพลีเมอร์ อัตราส่วนระหว่าง plasticizer และโพลีเมอร์ รวมถึงตัวทำละลายที่ใช้ นอกจากนี้ยังมีการใช้สารตัวพาที่มีรูพรุนขนาดเล็ก (microporous foam carrier) ดังแสดงในรูปที่ 3b เช่น ผงโพลีโพรพิลีนผสมกับตัวยาและตัวทำละลายอินทรีย์แล้วทำให้แห้ง พบว่าจะได้ระบบนำส่งที่มีความหนาแน่นต่ำกว่าของเหลวในกระเพาะอาหาร จากการที่โครงสร้างของระบบนำส่งมีลักษณะเป็นรูพรุน ดังนั้นจึงมีประสิทธิภาพในการลอยตัวที่ดี และเกิดการลอยตัวได้อย่างรวดเร็ว



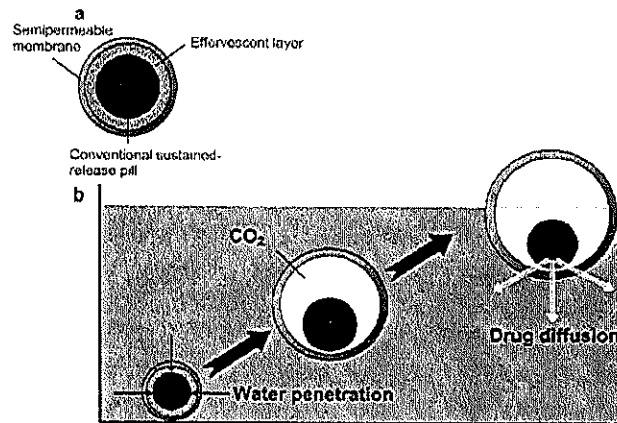
รูปที่ 3 Microballoons low-density core (a), foam-particles (b)<sup>3</sup>

2.2 ระบบฟองฟู (effervescent, gas generating systems) เป็นการเตรียมระบบเมทริกซ์ที่ประกอบด้วยโพลีเมอร์ที่ละลายน้ำได้ เช่น เมทิลเซลลูโลส หรือ โพลีแซคคาไรด์ เช่น ไคโตซาน และสารก่อฟองฟู เช่น โซเดียมไบคาร์บอเนต กรดทาร์ทริก หรือ กรดซิตริก เมื่อระบบดังกล่าวสัมผัสกับของเหลวในกระเพาะอาหารที่มีสภาวะเป็นกรด จะก่อให้เกิดก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์และฟองก๊าซจะแทรกตัวอยู่ในส่วนที่เป็นเจลที่พองตัวของระบบ ทำให้เกิดการเคลื่อนที่ยกตัวขึ้นสู่มิวหน้ำของของเหลวและลอยตัวอยู่ได้ ในระบบหนึ่งหน่วย เช่น ยาเม็ดลอยตัวจะผสมสารก่อฟองฟูเข้ากับพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ แล้วตอกอัดให้เป็นเม็ดยา ดังแสดงในรูปที่ 4a รวมถึงได้มีการศึกษาและออกแบบเป็นยาเม็ด 2 ชั้น (bilayer tablet) ที่ประกอบด้วยชั้นควบคุมการปลดปล่อยตัวยาที่เป็นชั้นของตัวยาและสารช่วย และชั้นส่งเสริมการลอยตัวที่จะเป็นชั้นของสารก่อฟองฟู ดังแสดงในรูปที่ 4b ตัวอย่างการศึกษาพัฒนายาเม็ด 2 ชั้นของตัวยาฟูโรซีไมด์ ที่เป็นระบบนำส่งยาชนิดลอยตัว พบว่าสามารถคงอยู่ในกระเพาะอาหารได้นานถึง 6 ชั่วโมง และแสดงถึงประสิทธิภาพของยาที่เพิ่มสูงขึ้นกว่ายาเม็ดรูปแบบปกติ<sup>3</sup> นอกจากนี้สามารถทำการเคลือบเม็ดยาด้วยฟิล์มโพลีเมอร์ที่มีคุณสมบัติให้น้ำซึมผ่าน แต่ไม่ยอมให้ก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ผ่านไปได้ ดังแสดงในรูปที่ 4c กรณีของระบบหลายหน่วย ได้มีการศึกษาถึงการเคลือบ pellet 2 ชั้น ในชั้น

แรกจะเป็นการเคลือบด้วยสารก่อฟองฟูที่ประกอบด้วย โซเดียมไบคาร์บอเนต และ กรดทาร์ทาริก และเคลือบชั้นนอกสุดด้วยโพลีเมอร์ที่พองตัวได้ ได้แก่ โพลีไวนิลอะซิเตต และ แซลแลค ดังแสดงในรูปที่ 5 จากการศึกษาเฟลเลทที่ได้พบว่าจะสามารถลอยตัวขึ้นภายใน 10 นาที และสามารถลอยตัวอยู่ได้มากกว่า 5 ชั่วโมง<sup>3</sup>



รูปที่ 4 Monolayer floating tablets (a), bilayer floating tablets (b), bilayer floating tablets with semipermeable membrane (c)<sup>3</sup>



รูปที่ 5 กลไกการลอยตัวของ pellet ที่เคลือบด้วยชั้นฟองฟู<sup>3</sup>

นอกจากนี้ยังมีการพัฒนาระบบฟองฟูในระบบนำส่งยาที่อยู่ในรูปของเหลว เรียกระบบนี้ว่า raft-forming systems โดยเกิดจากการเตรียมสารละลายของสารก่อเจล เช่น สารละลายของโซเดียมอัลจิเนต ที่มีองค์ประกอบของคาร์บอเนต หรือ ไบคาร์บอเนตที่จะเกิดการพองตัวเป็นชั้นเจลที่กักเก็บฟองแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์ และลอยตัวอยู่บริเวณผิวหน้าด้านบนของของเหลวในกระเพาะอาหาร มักใช้สำหรับสูตรตำรับที่ประกอบด้วยยาละลายในกระเพาะอาหาร เช่น อะลูมิเนียมไฮดรอกไซด์ หรือ แคลเซียมคาร์บอเนต จากการที่ raft-forming systems



จะลอยอยู่บนผิวหน้าของของเหลวในกระเพาะอาหาร จึงนิยมนำมาใช้ในการรักษาอาการกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) ดังเช่นผลิตภัณฑ์ Liquid Gaviscon<sup>®</sup> ของบริษัท GlaxoSmithKline

### การประเมินผลระบบนำส่งยาชนิดลอยตัว<sup>2,8,9</sup>

นอกเหนือจากการทดสอบคุณสมบัติทางกายภาพของสูตรตำรับ เช่น กรณีสูตรตำรับที่เป็นยาเม็ด จำเป็นที่จะต้องทดสอบความสม่ำเสมอของน้ำหนัก ความแข็ง ความกรอบ รวมทั้งความหนาของเม็ดยา กรณีแคปซูลที่จะทดสอบถึงความหนาแน่นของผงยาที่จะบรรจุในเปลือกแคปซูลร่วมด้วย หรือกรณีรูปแบบยาที่เป็นระบบหลายหน่วยที่ต้องมีการทดสอบหาขนาดและการกระจายขนาด คุณสมบัติต้านการไหล หรือลักษณะของพื้นผิวอนุภาคนั้น การทดสอบคุณสมบัติต้านการลอยตัวและการปลดปล่อยตัวยาจากสูตรตำรับ เป็นการประเมินผลระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวที่จำเป็นต้องทำการศึกษา

การทดสอบประสิทธิภาพในการลอยตัว มักทดสอบในสภาวะจำลองของของเหลวในกระเพาะอาหาร โดยทั่วไปจะทำการศึกษาในเครื่องมือทดสอบการละลายที่บรรจุสารละลาย 0.1 นอร์มอลของกรดไฮโดรคลอริก ปริมาตร 900 ml ควบคุมอุณหภูมิที่ 37°C ที่ใช้เป็นสารละลายจำลองสภาวะของเหลวในกระเพาะอาหาร โดยศึกษาถึงระยะเวลาที่ระบบยาใช้ในการลอยตัวขึ้นสู่ผิวของสารละลาย (floating lag time) และเวลาที่ระบบยาสามารถลอยตัวคงอยู่ได้ (floating time, floatation time) การศึกษาการปลดปล่อยของยา เป็นการทดสอบเพื่อวิเคราะห์หากการปลดปล่อยตัวยาวออกจากระบบในแต่ละช่วงเวลา และหากต้องการทำการหาค่าความถ่วงจำเพาะของระบบลอยตัว สามารถหาได้โดยใช้หลักการการแทนที่ (displacement method) ที่ใช้เบนซีนเป็นตัวกลางแทนที่ (displacement medium) ส่วนการศึกษาถึงระยะเวลาที่ระบบนำส่งยาลอยตัวอยู่ได้ในกระเพาะอาหารโดยทำการศึกษาในกาย (*in vivo*) นั้น สามารถศึกษาได้โดยให้อาสาสมัครรับประทานยาที่ต้องการศึกษา และทำการถ่ายภาพหรือฉายรังสีในช่วงเวลาต่าง ๆ จะทำให้สามารถทราบถึงตำแหน่งของยาที่สามารถลอยตัวอยู่ได้ในทางเดินอาหาร และระยะเวลาที่ระบบนำส่งยาสามารถคงอยู่ได้ในกระเพาะอาหาร<sup>3,11</sup> หรือทำการศึกษาเชิงลึกถึงเภสัชจลนศาสตร์ของตัวยาร่วมด้วยได้

### การใช้ประโยชน์ของรูปแบบนำส่งยาชนิดลอยตัว<sup>2,5</sup>

1. ระบบนำส่งยาแบบออกฤทธิ์นาน (*sustained release drug delivery*) ในการดูดซึมยาจากระบบนำส่งยารูปแบบออกฤทธิ์นาน ในหลาย ๆ กรณีพบว่าจะมีข้อจำกัดจากการที่ระบบยาไม่สามารถคงอยู่ในระบบทางเดินอาหารบริเวณที่สามารถเกิดการดูดซึมได้นานพอ จึงไม่สามารถเกิดการดูดซึมยาได้อย่างสมบูรณ์ ดังนั้นด้วยรูปแบบระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวที่จะสามารถส่งเสริมให้ระบบยามีระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารได้ยาวนานขึ้น จะส่งผลให้เกิดการปลดปล่อยและดูดซึมยาที่ดีขึ้นได้ ดังเช่นกรณีของ Madopar<sup>®</sup> HBS ที่พบว่าจะมีการปลดปล่อยตัวยาได้นานถึง 8 ชั่วโมง

2. ระบบนำส่งยาแบบเฉพาะเจาะจง (*site-specific drug delivery*) มีประโยชน์ในกรณีที่ตัวยามีความเฉพาะเจาะจงในการเกิดการดูดซึมที่บริเวณกระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็กส่วนต้น ตัวอย่างเช่น ฟลูโรซีไมด์จะเริ่มถูกดูดซึมที่กระเพาะอาหารก่อนจะมีการดูดซึมที่บริเวณลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenum) ตามมา จากการศึกษพบว่า รูปแบบยาชนิดลอยตัวที่ทำให้ตัวยายู่ในกระเพาะอาหารเป็นระยะเวลายาวนานขึ้นนั้น ส่งผลให้ชีวประสิทธิผลของตัวยยาเพิ่มมากขึ้น โดยพบว่าปริมาณยาที่ถูกดูดซึมของยาในรูปแบบลอยตัวมีค่าสูงกว่ายาเม็ดฟลูโรซีไมด์ชนิดธรรมดาถึง 1.8 เท่า เมื่อพิจารณาจากพื้นที่ภายใต้เส้นโค้งของความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลา (AUC) หรือในกรณีของตัวยยาไมโซพรอสทอลที่ต้องการผลเฉพาะที่ในการป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารอันเนื่องมาจากการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ด้วยรูปแบบแคปซูลชนิดลอยตัวจะสามารถนำส่งตัวยยาไมโซพรอสทอลไปสู่กระเพาะอาหารได้อย่างมีประสิทธิภาพ ซึ่งจะทำให้สามารถลดความถี่ในการให้ยาแก่ผู้ป่วยลงได้

3. การเพิ่มการดูดซึมของตัวยยา (*drug absorption enhancement*) และข้อดีด้านเภสัชจลนศาสตร์ (*pharmacokinetic*) การที่รูปแบบยาชนิดนี้สามารถคงอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นระยะเวลานาน จึงทำให้การดูดซึมยาเกิดขึ้นได้มากขึ้น โดยเฉพาะตัวยยาที่มีบริเวณการดูดซึมที่ทางเดินอาหารส่วนต้น ตัวอย่างเช่น ในกรณีของการนำรูปแบบนำส่งยาชนิดลอยตัวมาใช้รักษาอาการแผลในกระเพาะอาหารหรือกระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรัง โดยอาศัยฤทธิ์ในการกำจัด *Helicobacter pylori*<sup>3</sup> ซึ่งต้องการระดับความเข้มข้นของยาที่สูงบริเวณเยื่อเมือกของกระเพาะอาหารที่มีการติดเชื้อ ซึ่งจากการที่รูปแบบยาลักษณะนี้สามารถคงอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นระยะเวลานาน จึงเป็นข้อดีที่จะสามารถนำส่งยาเข้าสู่บริเวณที่ต้องการได้อย่างมีประสิทธิภาพ

#### ข้อจำกัดของรูปแบบนำส่งยาชนิดลอยตัว

1. ปัจจัยสำคัญที่ส่งเสริมให้เกิดการลอยตัวของระบบยาได้นั้น จำเป็นที่จะต้องมีความเหมาะสมของของเหลวในกระเพาะอาหารที่มากพอ ซึ่งข้อจำกัดนี้สามารถแก้ไขได้โดยการดื่มน้ำในปริมาณที่มากพอ (200 - 250 มิลลิลิตร) เพื่อให้มีปริมาณของเหลวที่มากพอที่จะสามารถส่งเสริมให้เกิดการลอยตัวได้
2. เป็นรูปแบบยาที่ไม่เหมาะสมกับตัวยยาที่มีปัญหาด้านค่าการละลายหรือความคงตัวของเหลวในกระเพาะอาหาร
3. ไม่เหมาะสมสำหรับตัวยยาที่ก่อให้เกิดการระคายเคืองกระเพาะอาหาร
4. ยาบางชนิด เช่น ไนเฟดีปีน ที่สามารถเกิดการดูดซึมยาได้ตลอดทางเดินอาหาร ไม่เหมาะสำหรับรูปแบบนำส่งยาชนิดลอยตัวที่มีระยะเวลาการคงอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นระยะเวลานาน ทั้งนี้อาจส่งผลทำให้ชีวประสิทธิผลของตัวยาลดน้อยลงได้

#### บทสรุป

ระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวเป็นรูปแบบหนึ่งของระบบนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร เป็นรูปแบบยาที่สามารถลอยตัวอยู่ที่ผิวหน้าของของเหลวในกระเพาะอาหาร

ได้เป็นระยะเวลาาน และยังสามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาออกจากระบบได้ตามต้องการ ดังนั้นจึงพบว่า ระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวสามารถเพิ่มชีวประสิทธิผลของยาบางชนิดได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งตัวยาที่มีการดูดซึมยาบริเวณทางเดินอาหารส่วนต้น จากการที่ระบบยาจะสามารถคงอยู่บริเวณดูดซึมยาได้ยาวนานขึ้น ส่งผลทำให้สามารถปลดปล่อยตัวยาและนำไปสู่การดูดซึมยาที่เพิ่มมากขึ้นได้ ดังนั้นการพัฒนาสูตรตำรับให้เป็นระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการที่จะได้มาซึ่งเภสัชภัณฑ์ที่สามารถนำส่งยาสู่ผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพเพิ่มสูงขึ้นได้

#### เอกสารอ้างอิง

1. Shojaei AH, Berner B. Gastric retentive dosage forms. Li X, Jasti BR. (ED) Design of controlled release drug delivery systems. New York: McGraw-Hill Companies, Inc, 2006: 171-201.
2. Arora S, Ali J, Ahuja A, et al. Floating drug delivery systems: A review. AAPS PharmSciTech 2005; 6(3): E372-E389.
3. Ozdemir N, Ordu S, Ozkan Y. Studies of floating dosage forms of furosemide: In Vitro and In Vivo Evaluations of bilayer tablet formulations. Drug Development and Industrial Pharmacy 2000; 26(8): 857-66.
4. Deshpande AA, Rhodes CT, Shah NH, et al. Controlled-release drug delivery systems for prolonged gastric residence: An overview. Drug Development and Industrial Pharmacy 1996; 22(6): 531-9.
5. Talukder R, Fassihi R. Gastroretentive delivery systems: A mini review. Drug Development and Industrial Pharmacy 2004; 30(10): 1019-28.
6. พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์, นาดยา ถิระวงษ์: รูปแบบยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร. วารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ 2547; 1(1): 1-10.
7. Klausner EA, Lavy E, Friedman M, et al. Expandable gastroretentive dosage forms: Review. Journal of Controlled Release 2003; 90: 143-62.
8. Singh BN, Kim KH. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention: Journal of Controlled Release 2000; 63: 235-59.
9. Sungthongjeen S, Paeratakul O, Limmatvapirat S, et al. Preparation and in vitro evaluation of a multiple-unit floating drug delivery system base on gas formation technique: International Journal of Pharmaceutics 2006; 324: 136-43.

10. Streubel A, Siepmann J, Bodmeier R. Floating matrix tablets based on low density foam powder: effects of formulation and processing parameters on drug release: *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2003; 18: 37-45.
11. Rahman Z, Ali M, Khar RK. Design and evaluation of bilayer floating tablets of captopril: *ACTA Pharmaceutica* 2006; 56: 49-57.

## คำถาม

1. Gastroretentive drug delivery system คือระบบนำส่งยาแบบใด
  1. ระบบนำส่งยาที่แตกตัวได้อย่างรวดเร็วในกระเพาะอาหาร
  2. ระบบนำส่งยาที่จะเกิดการแตกตัวเมื่ออยู่ในลำไส้เล็ก
  3. ระบบนำส่งยาที่จะคงอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นเวลานาน
  4. ระบบนำส่งยาที่ต้องเกิดการลอยตัวในกระเพาะอาหารได้
  5. ระบบนำส่งยาที่ต้องเกิดการยึดติดกับเยื่อในทางเดินอาหาร
2. ระบบใดของ gastroretentive drug delivery system ที่เป็นระบบนำส่งยาแบบลอยตัว
  1. Mucoadhesive system
  2. High-density system
  3. Low-density system
  4. Unfoldable system
  5. ทั้งข้อ 2 และ 3 ถูก
3. Polypropylene foam powder ทำหน้าที่ใดในระบบนำส่งยาแบบลอยตัว
  1. Effervescent agent
  2. Microporous carrier
  3. Gelling agent
  4. Mucoadhesive agent
  5. Biodegradable polymer
4. ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับระบบนำส่งยาแบบลอยตัว
  1. ไม่เหมาะกับตัวยาที่ไม่คงตัวในสภาวะความเป็นกรด
  2. เหมาะกับตัวยาที่ระคายเคืองต่อกระเพาะอาหาร
  3. เหมาะกับตัวยาที่ดูดซึมได้ดีที่กระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น
  4. เหมาะสำหรับตัวยาที่ต้องการการออกฤทธิ์เฉพาะที่ที่กระเพาะอาหาร
  5. ปริมาณน้ำในกระเพาะอาหารเป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งในการลอยตัว
5. Sodium bicarbonate และ citric acid ที่ใช้ในแบบลอยตัวจะก่อให้เกิดสารใดที่จะส่งเสริมให้เกิดการลอยตัว
  1. O<sub>2</sub>
  2. O<sub>3</sub>
  3. CO<sub>2</sub>
  4. CO
  5. H<sub>2</sub>O

6. ข้อใดไม่จัดเป็น multiple unit system
  1. Microballoons
  2. Microsponges
  3. Pellets
  4. Bilayer tablets
  5. Microspheres
7. การหลั่ง mucin บริเวณเยื่อบุกระเพาะอาหาร มีผลกระทบต่อ gastroretentive drug delivery system ในรูปแบบใดมากที่สุด
  1. Floating system
  2. Bioadhesive system
  3. Swelling system
  4. Expanding system
  5. High density system
8. ข้อใดไม่ใช่การประเมินผลที่จำเป็นสำหรับสูตรตำรับยาเม็ดรูปแบบลอยตัว
  1. เวลาในการละลาย
  2. ค่าความกร่อนของเม็ดยา
  3. ค่าการละลาย
  4. เวลาการแตกกระจายตัว
  5. ความสม่ำเสมอของตัวยาสัญสำคัญ
9. ข้อใดถูกต้อง
  1. Raft-forming system เป็นระบบนำส่งยาชนิดลอยตัวในรูปของเหลว
  2. รูปแบบนำส่งยาชนิดลอยตัวเหมาะที่จะใช้สำหรับยาที่ต้องการการออกฤทธิ์ทันที
  3. Unfoldable system เป็นการออกแบบระบบนำส่งยาให้มีโครงสร้างเป็นรูพรุนเพื่อให้สามารถลอยตัวได้อย่างรวดเร็ว
  4. Microporous foam carrier เป็นสารช่วยในระบบ high-density system
  5. ถูกทุกข้อ
10. ข้อใดคือหน้าที่ของโพลิเมอร์ในระบบนำส่งยาชนิดลอยตัว
  1. ก่อให้เกิดฟองแก๊สในระบบ
  2. ป้องกันการเสื่อมสลายของตัวยาจากสภาวะความเป็นกรดในกระเพาะอาหาร
  3. ควบคุมการปลดปล่อยตัวยาออกจากระบบ
  4. ช่วยในการยึดติดที่เยื่อทางเดินอาหาร
  5. ทำให้ความหนาแน่นของเม็ดยาเพิ่มขึ้นเมื่อเม็ดยาสัมผัสของเหลวในกระเพาะอาหาร