ระบบนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่อย่างจำเพาะ

จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

3 หน่วยกิต

ผู้เขียนบทความ

ชื่อ ผศ.ดร.ภญ. ธิพาพรรณ พลายด้วง

สังกัด สำนักวิชาเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์

บทคัดย่อ

ระบบนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่อย่างจำเพาะ คือ ระบบนำส่งยาที่ถูกออกแบบมาเพื่อให้ยาถูกปลดปล่อยและดูดซึมได้เฉพาะที่ลำไส้ใหญ่เท่านั้น โดยไม่ปลดปล่อยยาที่กระเพาะอาหารและลำไส้เล็กหลังจากรับประทาน โดยระบบนำส่งยาดังกล่าวจะใช้ขนาดยาต่ำ แต่ทำให้ความเข้มข้นของยาในบริเวณที่ต้องการให้ออกฤทธิ์สูง และลดผลข้างเคียงจากการใช้ยา เช่น การระคายเคืองระบบทางเดินอาหารส่วนบน รวมทั้ง systemic side effect ได้ จึงเหมาะสำหรับการรักษาโรคแบบเฉพาะที่ที่บริเวณลำไส้ใหญ่ เช่น มะเร็งลำไส้ใหญ่, โรคโครห์น (Crohn's disease), โรคลำไส้ใหญ่อักเสบเรื้อรัง (ulcerative colitis) เป็นต้น รวมทั้งการรักษาแบบให้มีฤทธิ์ทั่วร่างกาย เนื่องจากในลำไส้ใหญ่มีเอนไซม์ย่อยอาหารน้อยกว่าในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก จึงเหมาะที่จะใช้นำส่งยาชนิดโปรตีนและเพปไทด์ ปัจจุบันระบบนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่ได้มีการพัฒนาออกมาหลายรูปแบบ โดยอาศัยหลักการที่แตกต่างกัน อาทิเช่น การเคลือบระบบด้วยโพลิเมอร์ชนิดไวต่อ pH เพื่อทำให้ยาทนต่อสภาวะที่เป็นกรดในทางเดินอาหารส่วนต้น แต่สลายตัวได้ในสภาวะที่เป็นด่าง การใช้โพลิเมอร์ที่ช่วยชะลอการปลดปล่อยยาตามเวลา การใช้ระบบที่ย่อยได้ด้วยเอนไซม์ที่ผลิตจากแบคทีเรียที่อาศัยในลำไส้ใหญ่ การใช้ระบบควบคุมการปลดปล่อยยาด้วยความดัน การใช้ระบบที่มี targeting ligand รวมทั้งบางรูปแบบอาจใช้มากกว่าหนึ่งหลักการเพื่อให้นำส่งตัวยาสำคัญไปยังลำไส้ใหญ่ได้อย่างจำเพาะมากยิ่งขึ้น

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม เมื่อผู้อ่านได้อ่านจบบทความนี้แล้วผู้อ่านสามารถที่จะอธิบายสิ่งต่าง ๆ ดังต่อไปนี้ได้

1. ความหมายของระบบนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่อย่างจำเพาะ
2. กายวิภาคศาสตร์และสภาวะแวดล้อมภายในลำไส้ใหญ่
3. ข้อดีและข้อจำกัดของระบบนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่อย่างจำเพาะ
4. หลักการของระบบนำส่งยาไปยังลำไส้ใหญ่อย่างจำเพาะรูปแบบต่าง ๆ

คำสำคัญ ระบบนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่อย่างจำเพาะ, กายวิภาคศาสตร์ของลำไส้ใหญ่, สภาวะแวดล้อมภายในลำไส้ใหญ่, ข้อดีและข้อจำกัดของระบบนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่อย่างจำเพาะ

ระบบนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่อย่างจำเพาะ

ระบบนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่อย่างจำเพาะ (colon-specific drug delivery systems, CDDSs) คือ ระบบนำส่งยาที่ถูกออกแบบมาเพื่อให้ยาถูกปลดปล่อยและดูดซึมได้เฉพาะที่ลำไส้ใหญ่เท่านั้น โดยไม่ปลดปล่อยยาที่กระเพาะอาหารและลำไส้เล็กหลังจากรับประทาน ระบบนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่อย่างจำเพาะได้รับความสนใจมากทั้งสำหรับการรักษาแบบเฉพาะที่ และการรักษาแบบให้มีฤทธิ์ทั่วร่างกาย ระบบ CDDSs สามารถให้ความเข้มข้นของตัวยาสำคัญสูงในบริเวณที่ต้องการให้ออกฤทธิ์ คือลำไส้ใหญ่ โดยใช้ขนาดยาต่ำและลดผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่เป็น systemic side-effect ได้ จึงเหมาะสำหรับการรักษาโรคที่บริเวณลำไส้ใหญ่ เช่น มะเร็งลำไส้ใหญ่, โรคโครห์น (Crohn's disease), โรคลำไส้ใหญ่อักเสบเรื้อรัง (ulcerative colitis) รวมทั้งการนำส่งยาชนิดโปรตีนและเพปไทด์ เป็นต้น

เดิมการรักษาโรคที่ลำไส้ใหญ่ใช้รูปแบบการบริหารยาทางทวารหนัก เช่น ยาสวนทวาร ยาเหน็บ เป็นต้น ซึ่งไม่สะดวกและไม่เป็นที่ยอมรับในผู้ป่วยส่วนใหญ่ ที่สำคัญคือ การให้ยาทางทวารหนัก ระยะทางที่ยาเดินทางจากปลายทวารหนักถึงลำไส้ใหญ่ได้ประมาณ 0.5 เมตร ไม่ครอบคลุมความยาวของลำไส้ใหญ่ทั้งหมด (ประมาณ 1.5-1.8 เมตร) จึงทำให้มีผู้คิดค้นระบบนำส่งยาไปยังลำไส้ใหญ่แบบรับประทานขึ้น เพื่อสะดวกในการใช้ยาและยาสามารถถูกปลดปล่อยที่ลำไส้ใหญ่เท่านั้น

กายวิภาคศาสตร์ของลำไส้ใหญ่

ลำไส้ใหญ่เป็นอวัยวะสำคัญในระบบทางเดินอาหารอยู่ต่อจากลำไส้เล็กไปจนถึงรูทวารหนัก มีเส้นผ่านศูนย์กลาง ประมาณ 2-9 เซนติเมตร ประกอบด้วยส่วนต่าง ๆ 4 ส่วน ดังต่อไปนี้

1. ซีคัม (cecum) เป็นส่วนต้นของลำไส้ใหญ่ที่ต่อกับลำไส้เล็กส่วนปลาย (ileum) มีลักษณะคล้ายถุงเป็นกระเปาะ และยังมีส่วนติ่งเล็กๆ ยื่นออกไปเรียกว่า ไส้ติ่ง (appendix) ซีคัมเป็นส่วนที่มีขนาดใหญ่ที่สุดของลำไส้ใหญ่ มีความยาวประมาณ 6 เซนติเมตร

2. ลำไส้ใหญ่ (colon) เป็นส่วนของลำไส้ใหญ่ที่ยาวที่สุด แบ่งย่อยออกเป็น 4 ส่วน ได้แก่

2.1 ลำไส้ใหญ่ส่วนต้น (ascending colon) เป็นส่วนต้นของลำไส้ใหญ่ที่มีลักษณะทอดขึ้นในช่องท้องด้านขวาของลำตัวจนถึงตับแล้วหักมุม มีความยาวประมาณ 20 เซนติเมตร

2.2 ลำไส้ใหญ่ส่วนขวาง (transverse colon) เป็นส่วนของลำไส้ใหญ่ที่วางขวางในช่องท้อง มีความยาวประมาณ 45 เซนติเมตร

2.3 ลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย (descending colon) เป็นส่วนของลำไส้ที่มีลักษณะทอดลงทางช่องท้องด้านซ้ายของลำตัว มีความยาวประมาณ 30 เซนติเมตร

2.4 ลำไส้ใหญ่ส่วนขด (sigmoid colon) มีลักษณะเป็นรูปตัวเอส (s) ต่อจากลำไส้ใหญ่ส่วนปลายลงไปในช่องเชิงกรานจนสิ้นสุดที่ไส้ตรง

3. ไส้ตรง (rectum) เป็นส่วนสุดท้ายของลำไส้ใหญ่ก่อนที่จะเปิดสู่ช่องทวารหนัก มีความยาว ประมาณ 12 เซนติเมตร

4. ช่องทวารหนัก (anal canal) เป็นส่วนสุดท้ายของทางเดินอาหาร มีความยาวประมาณ 2.5-3.8 เซนติเมตร ส่วนที่เปิดออกสู่ภายนอกเรียกว่า ทวารหนัก (anus) ซึ่งมีกล้ามเนื้อที่ทำหน้าที่เป็นหูรูดช่วยบังคับและควบคุมในการถ่ายอุจจาระ

สภาวะแวดล้อมในลำไส้ใหญ่

ทางเดินอาหารในบริเวณลำไส้ใหญ่มี pH แตกต่างกันเล็กน้อย Kettle และคณะ [1] ได้รายงานค่า pH ของลำไส้ใหญ่ดังตารางที่ 1 ลักษณะและชนิดของอาหารมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ pH ในลำไส้ใหญ่ เช่น การรับประทานอาหารที่มีกากใยสูงส่งผลให้เกิดการหมักของใยอาหารโดยแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่ ทำให้สภาพแวดล้อมในลำไส้ใหญ่มีความเป็นกรดมากขึ้น เป็นต้น นอกจากนี้สภาวะโรคต่าง ๆ เช่น โรคลำไส้อักเสบเรื้อรัง (inflammatory bowel disease) โรค

ลำไส้แปรปรวน (irritable bowel syndrome) เป็นต้น อาจส่งผลต่อการย่อยอาหารและการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร ส่งผลให้ pH ในลำไส้ใหญ่เปลี่ยนแปลงได้

ตารางที่ 1 ค่า pH ในบริเวณต่าง ๆ ของลำไส้ใหญ่ [1]

บริเวณของลำไส้ใหญ่	pH
ซีคัม (cecum)	5.7
ลำไส้ใหญ่ส่วนต้น (ascending colon)	5.7
ลำไส้ใหญ่ส่วนขวาง (transverse colon)	6.2
ลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย (descending colon)	6.6
ลำไส้ใหญ่ส่วนขด (sigmoid colon)	6.6
ไส้ตรง (rectum)	6.6

ข้อดีของระบบนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่ [2-5]

1. ลดขนาดยาและความถี่ของการบริหารยา
2. นำส่งยาแบบเฉพาะที่ไปยังอวัยวะเป้าหมาย (ลำไส้ใหญ่)
3. ลำไส้ใหญ่มีเฉพาะเอนไซม์ที่ผลิตจากแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่ จึงมีความหลากหลายและปริมาณเอนไซม์ย่อยอาหารน้อยกว่าในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก จึงลดการย่อยสลายของยาด้วยเอนไซม์และการเกิดไฮโดรไลซิสได้
4. ป้องกันการสลายตัวของยากลุ่มโปรตีนและเปปไทด์
5. ยาคงค้างที่ลำไส้ใหญ่ซึ่งมีลักษณะยาว จึงเพิ่มระยะเวลาที่ยาจะถูกดูดซึมในทางเดินอาหารได้ เหมาะสำหรับยาที่ต้องการให้ปลดปล่อยแบบเนิ่น (sustained release)
6. ลดอาการข้างเคียงของยาในระบบทางเดินอาหารส่วนบน เช่น ระคายเคืองกระเพาะอาหาร รวมถึงลด systemic side effect ได้
7. เพิ่มการยอมรับของผู้ป่วยและความสะดวกในการใช้ยา (Patient compliance)
8. เพิ่มการดูดซึมของยาที่ละลายหรือดูดซึมได้น้อยในสภาวะที่เป็นกรด

9. มีกระบวนการเมตาบอลิซึมที่แตกต่างจากระบบทางเดินอาหารส่วนอื่น เช่น azoreduction และ enzymatic cleavage จากแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจน

ข้อจำกัดของระบบนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่ [3-5]

1. onset นาน ส่งผลทำให้ประสิทธิภาพการรักษาโรคช้า
2. pH ของลำไส้ใหญ่มีความแปรปรวนระหว่างบุคคล รวมทั้งได้รับผลจากอาหารที่รับประทาน อาจส่งผลต่อความคงตัวของยาได้
3. ของเหลวในลำไส้ใหญ่มีปริมาณน้อยกว่าที่กระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก
4. พื้นที่ผิวของลำไส้ใหญ่น้อยและแคบ จึงมีบริเวณที่ยาดูดซึมได้น้อย

หลักการของระบบนำส่งยาไปยังลำไส้ใหญ่อย่างจำเพาะ

ปัจจุบันระบบนำส่งยาไปยังลำไส้ใหญ่อย่างจำเพาะได้ออกแบบโดยคำนึงถึงปัจจัยทางสรีรวิทยาและลักษณะทางเคมีกายภาพของระบบ โดยมีหลักการพื้นฐานของระบบต่างๆ ดังนี้ [6]

1. pH sensitive polymer coated drug delivery to the colon

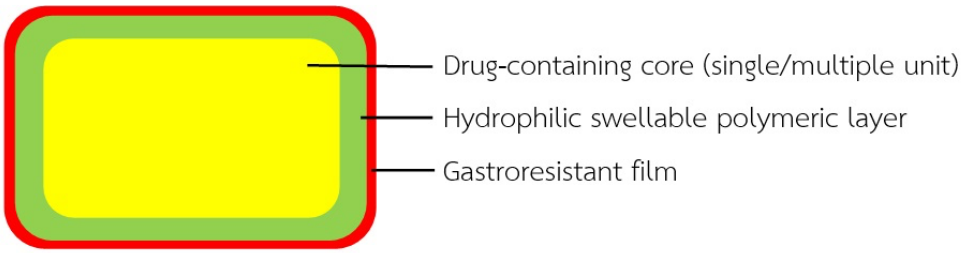
ระบบนี้อาศัยความแตกต่างของ pH ในระบบทางเดินอาหารส่วนต่างๆ โดยในขณะท้องว่าง กระเพาะอาหารมี pH 1-2 และจะมี pH เพิ่มขึ้นหลังจากมื้ออาหาร ลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenum) มี pH 6.5 ลำไส้เล็กส่วนกลาง (jejunum) มี pH 7.5 ลำไส้เล็กส่วนปลาย (ileum) มี pH ไม่แน่นอน และลำไส้ใหญ่มี pH อยู่ในช่วง 5.7-6.6 ดังแสดงในตารางที่ 1 ระบบนี้ตัวยาสำคัญจะถูกเคลือบด้วยพอลิเมอร์ที่ทนกรดทำให้ตัวยาคงตัวในกระเพาะอาหาร แต่สลายตัวปลดปล่อยตัวยาสำคัญในสภาวะที่เป็นด่าง ระบบจะเริ่มละลายที่ลำไส้เล็กส่วนปลายทำให้ตัวยาถูกนำส่งไปที่ลำไส้ใหญ่ ข้อจำกัดของระบบนี้คือ ความแปรปรวนของ pH ในทางเดินอาหารระหว่างบุคคลและอิทธิพลจากอาหารที่รับประทาน รวมทั้งความใกล้เคียงกันระหว่าง pH ในลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่ส่วนต่าง ๆ

2. Delayed (time-controlled release system) release drug delivery to colon

ระบบนี้ใช้พอลิเมอร์ที่ชะลอการปลดปล่อยยา เนื่องจากคาดว่าหลังจากรับประทานยา ระบบจะใช้เวลาเดินทางไปยังลำไส้ใหญ่ประมาณ 5-6 ชั่วโมง แต่เนื่องจากระยะเวลาการนำส่งยาจากกระเพาะอาหารไปยังลำไส้เล็ก (gastric emptying time) ในแต่ละคนไม่เท่ากัน จึงไม่สามารถทำนายเวลาที่ยาถูกนำส่งไปที่ลำไส้ใหญ่ได้อย่างถูกต้องแม่นยำ ระยะเวลาการนำส่งยาจากกระเพาะไปลำไส้ใหญ่มีความแปรปรวนขึ้นกับชนิดและปริมาณอาหารที่รับประทาน การบีบตัวของกระเพาะอาหารและการเคลื่อนไหวของลำไส้เล็ก ความเร็วของระบบนำส่งยาในการเดินทางผ่านแต่ละบริเวณของทางเดินอาหารในแต่ละบุคคลจึงแตกต่างกัน โดยเฉพาะในผู้ป่วยลำไส้อักเสบเรื้อรังที่มักมีอาการท้องผูกสลับกับท้องเสีย

ถึงแม้ว่าระบบควบคุมการนำส่งยาด้วยเวลาไม่ใช่วิธีที่เหมาะสมที่สุดในการนำส่งยาไปที่ลำไส้ใหญ่ แต่เมื่อมีการใช้ร่วมกับระบบที่มีความไวต่อการเป็นกรดหรือด่างก็ช่วยให้สามารถนำส่งยาไปยังลำไส้ใหญ่จำเพาะได้มากขึ้น

ตัวอย่างของระบบที่ใช้หลักการ pH sensitive ร่วมกับ time-controlled release system ดังแสดงในรูปที่ 1 Chronotopic® system [7] ซึ่งมีการนำยาเม็ดแกนที่บรรจุตัวยาสำคัญมาห่อหุ้มด้วยพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติชอบน้ำ (hydrophilic layer) และชั้นนอกห่อหุ้มด้วยพอลิเมอร์ชนิดทนกรดเพื่อปกป้องไม่ให้ระบบสลายตัวในกระเพาะอาหาร ซึ่งชั้นพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำจะค่อย ๆ พองตัวในลำไส้เล็กและสามารถปกป้องยาได้นานอย่างน้อย 3-4 ชั่วโมง ซึ่งเป็นเวลาในการเดินทางของยาจากลำไส้เล็กไปสู่ลำไส้ใหญ่ แล้วค่อย ๆ ปลดปล่อยตัวยาออกมาในลำไส้ใหญ่ [8, 9]



รูปที่ 1 รูปจำลองระบบ Chronotopic® system

Contado และคณะ ได้เตรียมระบบนำส่ง resveratrol ซึ่งเป็นสารกลุ่ม polyphenol มีฤทธิ์ต้านอักเสบ ช่วยรักษาโรคลำไส้อักเสบเรื้อรังและมะเร็งลำไส้ใหญ่ เพื่อนำส่งไปยังลำไส้ใหญ่อย่างจำเพาะ โดยนำ resveratrol มา encapsulate ด้วย zein เพื่อให้เป็น nanoparticle จากนั้นนำไปเคลือบด้วย pectin เพื่อเพิ่มการละลายน้ำและเคลือบด้วย Eudragit® S 100 ซึ่งเป็น copolymer ที่ละลายที่ pH สูงกว่า 7 [10] จากการศึกษาพบว่าระบบ nanoparticle ดังกล่าว สามารถควบคุมให้ปลดปล่อยยาได้ที่ pH สูงกว่า 8 ซึ่งใกล้เคียงกับสภาวะในลำไส้ใหญ่ [11]

3. Microbially triggered drug delivery to colon

ลำไส้ใหญ่มีพื้นผิวภายในประกอบด้วยเยื่อบุที่คล้ายกับทางเดินอาหารในลำไส้เล็ก แต่มีพื้นที่ผิวและความยาวน้อยกว่าลำไส้เล็ก อีกทั้งไม่มีเอนไซม์ที่ใช้ในการย่อยอาหาร แต่มีจุลชีพประจำถิ่น (microflora) เป็นแบคทีเรียประมาณ 400 ชนิด ทั้งที่เป็นแบคทีเรียที่หายใจโดยใช้ออกซิเจนและไม่ใช้ออกซิเจน อาศัยอยู่ในลำไส้ใหญ่ มีรายงานว่าแบคทีเรียกลุ่ม Bacteroides, Bifidobacterium, Lactobacilli and Eubacterium มีปริมาณมากกว่า 60% ของแบคทีเรียที่อยู่ในลำไส้ใหญ่ทั้งหมด แบคทีเรียเหล่านี้ดำรงชีวิตอยู่โดยใช้กระบวนการหมักสารอาหารจำพวกโปรตีนและคาร์โบไฮเดรตบางชนิดที่ร่างกายมนุษย์ไม่สามารถที่จะย่อยได้ เช่น กลุ่มเส้นใยอาหาร โดยใช้เอนไซม์ที่แบคทีเรียสร้างขึ้นเอง ได้แก่ β-D-fucosidase, β-D-galactosidase, β-D-glucosidase และ β-xylosidase เป็นต้น [2] จากการที่แบคทีเรียสามารถย่อยสารกลุ่มพอลิแซ็กคาไรด์ดังกล่าว จึงมีความสนใจที่จะใช้กลไกการหมัก (fermentation) ของแบคทีเรียเป็นกลไกในการนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่ ได้มีหลายงานวิจัยนำสารกลุ่มพอลิเมอร์และพอลิแซ็กคาไรด์ที่ย่อยสลายได้ทางชีวภาพ (biodegradable polymers) มาใช้ประยุกต์ใช้ในระบบนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่ [1, 12]

Cai และคณะ ได้ศึกษาระบบนำส่งยา doxorubicin ไปยังลำไส้ใหญ่อย่างจำเพาะ โดยนำยา doxorubicin มา encapsulate ใน carrier ชนิด hollow mesoporous silica spheres (HMSS) จากนั้น conjugate กับ chitosan โดยใช้พันธะ azo ซึ่งตัดได้ด้วย azoreductase ที่ผลิตได้จากแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ในลำไส้ใหญ่ จึงสามารถปลดปล่อยยา doxorubicin ที่ลำไส้ใหญ่ได้อย่างจำเพาะ [13]

4. Pressure-controlled delivery system

ระบบควบคุมความดันในการนำส่งยาอาศัยการหดตัวของกล้ามเนื้อทางเดินอาหารซึ่งหดตัวเป็นช่วงๆ ต่อเนื่องกัน (peristalsis) ทำให้ความดันในลำไส้ใหญ่สูงกว่าในลำไส้เล็ก จึงมีการพัฒนาการควบคุมความดันในการนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่ โดยการใช้แคปซูลที่เตรียมจาก ethylcellulose ซึ่งไม่ละลายน้ำ ยาจะถูกปลดปล่อยจากระบบเมื่อมีการสลายของแคปซูล ปัจจัยสำคัญในการสลายตัวของแคปซูลเกิดจากความดันใน lumen ของลำไส้ใหญ่ และความหนาของ ethylcellulose ปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ ขนาดและความหนาแน่นของแคปซูล เนื่องจากการดูดซึมกลับของน้ำและความหนืดภายในลำไส้ใหญ่สูงกว่าภายในลำไส้เล็ก จึงอาจเกิดปัญหากับยาที่ละลายน้ำได้น้อย ทำให้ถูกดูดซึมได้น้อย [5]

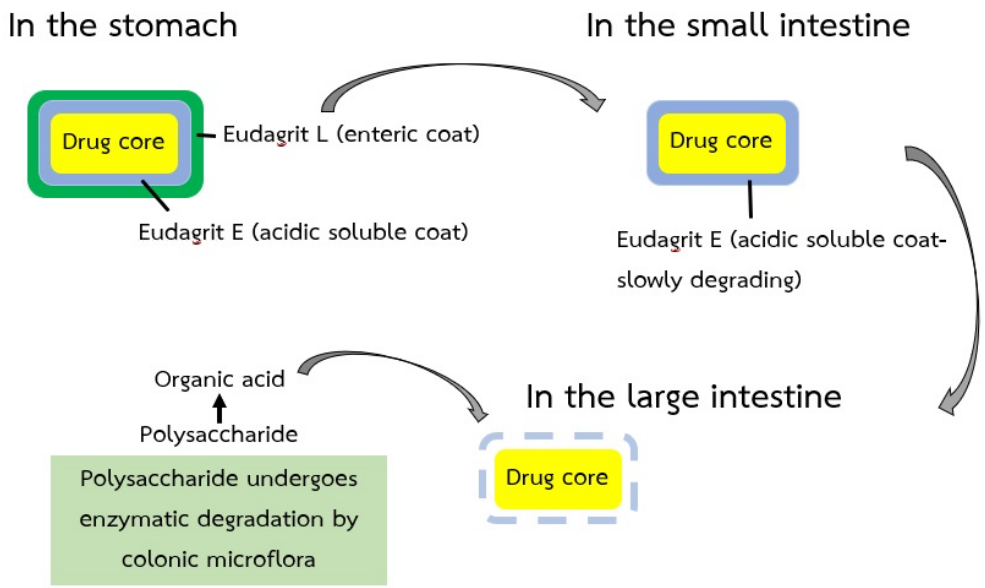
5. Osmotic controlled delivery system

ระบบควบคุมการปลดปล่อยยาด้วยความดัน (osmotic controlled drug delivery, ORDS-CT) สามารถใช้ในการนำส่งยาเฉพาะที่ไปยังลำไส้ใหญ่ หรือเพื่อให้ยาดูดซึมไปทั่วร่างกายได้ โดย ORDS-CT จะใช้เพียง 1 หน่วย หรืออาจใช้ได้ถึง 5-6 หน่วย โดยทุกหน่วยจะอยู่ภายในแคปซูลเจลาตินแบบแข็ง แต่ละหน่วยจะต้องมีชั้นที่มีแรงดันออสโมติกและชั้นที่มียา ทั้ง 2 ชั้นจะถูกหุ้มด้วยเยื่อเลือกผ่าน รูเปิดจะถูกเจาะที่ชั้นถัดจากชั้นที่มียา เมื่อรับประทานยา แคปซูลเจลาตินจะละลาย เนื่องจากยาไม่สามารถผ่านชั้น enteric coated ได้ แต่ละหน่วยจึงไม่ดูดซึมน้ำจากสภาพแวดล้อมที่เป็นกรดในกระเพาะอาหาร ทำให้ยาไม่ถูกปลดปล่อยในกระเพาะอาหาร แต่ละหน่วยจะถูกนำส่งไปยังลำไส้เล็ก สารที่เคลือบอยู่จะละลายเมื่อ pH สูงกว่า 7 เมื่อน้ำเข้าไปในแต่ละหน่วยทำให้ชั้นที่มีแรงดันออสโมติกพองตัวและสร้างชั้นเจลที่ลอยได้ การบวมของชั้นที่มีแรงดันออสโมติกจะเกิดแรงดันทำให้ยาออกมาจากรู อัตราเร็วของการปลดปล่อยยาถูกควบคุมได้โดยขึ้นกับอัตราการผ่านของน้ำในเยื่อผ่าน (semipermeable membrane) [14]

6. CODES^{TM}

CODES^{TM} (รูปที่ 2) เป็นระบบการนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่รูปแบบใหม่ (novel colon targeted delivery system) ซึ่งถูกออกแบบเพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาที่เกิดจากการปลดปล่อยยาที่ขึ้นกับความเป็นกรดหรือด่าง (pH) หรือการปลดปล่อยยาที่ขึ้นกับเวลา (time dependent

system) โดยระบบ CODES™ ใช้หลักการนำส่งยาแบบ pH dependent ร่วมกับการย่อยสลายโดยจุลินทรีย์ จากการพัฒนาสูตรตำรับใช้แล็กทูโลส (lactulose) เป็นส่วนประกอบในเม็ดแกน (core tablet) เคลือบด้วย acid soluble material, Eudragit® E และเคลือบอีกชั้นด้วย enteric material, Eudragit® L โดยชั้น enteric material จะป้องกันการสลายตัวของยาจากกรดในกระเพาะอาหาร และ acid soluble material จะป้องกันตัวยาจากสภาวะที่เป็นด่างในลำไส้เล็ก จนกระทั่งตัวยาถูกนำส่งถึงลำไส้ใหญ่ เอนไซม์ที่ผลิตจากจุลินทรีย์จะสลายโพลิแซคคาไรด์ (polysaccharide) หรือแล็กทูโลสได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็นกรด ทำให้สภาวะในลำไส้ใหญ่มี pH ลดลง ทำให้สารเคลือบที่เป็น acid soluble material ละลาย และปลดปล่อยตัวยาสำคัญออกมาที่ลำไส้ใหญ่อย่างจำเพาะ [15]



รูปที่ 2 ภาพจำลองระบบและกลไกการปลดปล่อยยาของระบบ CODES™

7. Ligand/receptor-mediated drug delivery system

ระบบนี้ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาเฉพาะที่และลด systemic side effect จากการใช้ยา โดยระบบนี้จะมี targeting ligand เกาะอยู่บนผิวของระบบ ตัวอย่างของ targeting ligand ได้แก่ antibodies, peptides, folic acid และ hyaluronic acids เป็นต้น ซึ่งจะจับอย่างจำเพาะกับ receptor ที่มีเฉพาะที่ จึงเพิ่มการนำส่งยาไปยังบริเวณที่ต้องการให้ออกฤทธิ์ได้อย่างมีความจำเพาะได้ โดยทั่วไประบบนี้จะเคลือบด้วยพอลิเมอร์ที่ทนกรดเพื่อเพิ่มความคงตัวในระบบทางเดินอาหาร [9, 16]

โดยสรุป ปัจจุบันระบบนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่ได้รับความสนใจเพิ่มมากขึ้นทั้งในการรักษาแบบเฉพาะที่และการรักษาแบบให้มีฤทธิ์ทั่วร่างกาย ระบบนำส่งยาแบบที่ใช้หลักการของ pH หรือ time-controlled release system เพียงอย่างเดียว ไม่ค่อยได้ประสิทธิผลในการนำส่งยาไปยังลำไส้ใหญ่เท่าที่ควร เนื่องจากความแปรปรวนของ pH และเวลาที่อาหารเคลื่อนที่ไปยังส่วนต่าง ๆ ของทางเดินอาหารมีความแตกต่างกันโดยเฉพาะในผู้ป่วยลำไส้อักเสบเรื้อรัง ระบบที่นำส่งตัวยาสำคัญไปยังลำไส้ใหญ่ได้อย่างจำเพาะมากขึ้น ได้แก่ ระบบนำส่งยาแบบที่ย่อยได้ด้วยเอนไซม์ที่ผลิตจากแบคทีเรียที่อาศัยในลำไส้ใหญ่ ระบบที่มี targeting ligand รวมทั้งระบบที่ใช้มากกว่าหนึ่งหลักการ เช่น CODES^{TM} เป็นต้น การประเมินระบบนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่ในหลอดทดลอง (*in vitro*) จำเป็นต้องคำนึงถึงหลักการของระบบนั้นๆ ร่วมด้วย เช่น pH เวลา หรือเอนไซม์ที่ผลิตจากแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่ เพื่อจำลองสภาวะการปลดปล่อยของยาให้เหมาะสม ความสัมพันธ์ระหว่างการปลดปล่อยยาในหลอดทดลอง (*in vitro*) และในร่างกาย (*in vivo*) ยังคงเป็นความท้าทายทางเภสัชกรรมในการพัฒนาและประเมินระบบนำส่งยาสู่ลำไส้ใหญ่อย่างจำเพาะ

เอกสารอ้างอิง

1) Kettle, H., Louis, P., Flint, H.J. (2022). Process-based modelling of microbial community dynamics in the human colon. *J R Soc Interface*., 19: 20220489. https://doi.org/10.1098/rsif.2022.0489

2) Kumar, A., Vaiphei, K. K., Singh, N., Datta Chigurupati, S. P., Paliwal, S. R., Paliwal, R., & Gulbake, A. (2024). Nanomedicine for colon-targeted drug delivery: strategies focusing on inflammatory bowel disease and colon cancer. *Nanomedicine*, 1-22. https://doi.org/10.1080/17435889.2024.2350356

3) Philip, A.K., Philip, B. (2010). Colon targeted drug delivery systems: a review on primary and novel approaches. *Oman Med J.*, 25: 70-78. https://doi.org/10.5001/omj.2010.24

4) Rajesh, A., Bharat, C., Sangeeta, A. (2012). Oral colon targeted drug delivery system: a review on current and novel perspectives. *J Pharm Sci Innov*., 1: 6-12.

5) Agrawal, N., Verma, N. K., Srivastava, S., Srivastava, S. (2024). Colon specific and targeted drug delivery system (CDDS): a review. *Sch Acad J Pharm*., 6: 208-214. https://doi.org/10.36347/sajp.2024.v13i06.001

6) Arévalo-Pérez, R., Maderuelo, C., Lanao. J.M. (2020). Recent advances in colon drug delivery systems. *J Control Release*., 10(327): 703-724. https://doi.org/ 10.1016/j.jconrel.2020.09.026

7) Sangalli, M.E.E., Maroni, A., Zema, L., Cerea, M., Gazzaniga, A. (2009) Chronotopic^{TM} technology. In chronopharmaceutics: science and technology for biological rhythm-guided therapy and prevention of diseases; JohnWiley & sons: New York, NY, USA, ISBN 978-0-47174-343-9.

8) Gazzaniga, A., Moutaharrik, S., Filippin, I., Foppoli, A., Palugan, L., Maroni, A., Cerea, M. (2022). Time-based formulation strategies for colon drug delivery. *Pharmaceutics*., 14(12): 2762. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122762

9) Lee, S.H., Bajracharya, R., Min, J.Y., Han, J.-W., Park, B.J., Han, H.-K. (2020). Strategic approaches for colon targeted drug delivery: an overview of recent advancements. *Pharmaceutics*., 12: 68. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics 12010068

10) Nollenberger, K., Albers, J. (2013). Poly(meth)acrylate-based coatings. *Int J Pharm*., 457(2): 461–469. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.09.029

11) Contado, C., Caselotto, L., Mello, P., Maietti, A., Marvelli, L., Marchetti, N., et al. (2020). Design and formulation of Eudragit-coated zein/pectin nanoparticles for the colon delivery of resveratrol. *Eur Food Res Technol*., 246: 2427–2441. https://doi.org/10.1007/s00217-020-03586-w

12) Plyduang, T., Lomlim, L., Yuenyongsawad, S. and Wiwattanapatapee, R. (2014). Carboxymethylcellulose–tetrahydrocurcumin conjugates for colon-specific delivery of a novel anti-cancer agent, 4-amino tetrahydrocurcumin. *Eur J Pharm Biopharm*., 88: 351–360. https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2014.05. 011

13) Cai, D., Han, D., Liu, C., Ma, X., Qian, J., Zhou, J., Li, Y., Sun, Y., Zhang, C., Zhu, W. (2020). Chitosan-capped enzyme-responsive hollow mesoporous silica nanoplatforms for colon-specific drug delivery. *Nanoscale Res Lett*., 15(1): 123. https://doi.org/10.1186/s11671-020-03351-8

14) Amidon, S., Brown, J., Dave, V. (2015). Colon-targeted oral drug delivery systems: design trends and approaches. *AAPS PharmSciTech*., 16. https://doi.org/10.1208/s12249-015-0350-9

15) Muhammed, R.A., Mohammed, S., Visht, S., Yassen, A.O. (2024). A review on development of colon targeted drug delivery system. *Int J App Pharm*., 16(2): 12–27. https://doi.org/10.22159/ijap.2024v16i2.49293

16) Si, X.Y., Merlin, D., Xiao, B. (2016). Recent advances in orally administered cell-specific nanotherapeutics for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*., 22: 7718–7726. https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i34.7718

การเปิดเผยสถานภาพของผู้เขียนที่เกี่ยวข้องกับบทความ

ผู้เขียนขอแจ้งว่าไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อนใด ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเขียนและการตีพิมพ์บทความนี้

การอนุญาตให้เผยแพร่บทความทางวิชาการที่ได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องฯ บน website ของสถาบันหลัก

☑ อนุญาต ☐ ไม่อนุญาต

ให้ผู้เขียนบทความทางวิชาการเป็นผู้รับผิดชอบต่อข้อความทั้งหมดที่ปรากฏในบทความ