

ระบบนำส่งยาคงอยู่นานในกระเพาะอาหาร (Gastroretentive Drug Delivery System)

สมพล ประคองพันธ์

ราชบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชศาสตร์ ประเภทยาวิทยาศาสตร์สุขภาพ สำนักวิทยาศาสตร์ ราชบัณฑิตยสภา,
sompol1234@gmail.com

บทนำ

ยากินเป็นยาที่นิยมใช้มากที่สุด เนื่องจากใช้ง่าย ราคาถูก เมื่อคนไข้กินยาเข้าไป ยาจะผ่านลำคอไปยังกระเพาะอาหาร ตัวยาจะเกิดการละลายหรือถูกปลดปล่อยออกมาเมื่อสัมผัสกับน้ำย่อยหรือของเหลวในกระเพาะอาหาร ยาและสารที่ละลายแล้วจะถูกดูดซึมผ่านกระเพาะอาหาร จากนั้นยาจะถูกลำเลียงต่อไปยังลำไส้เล็ก ถูกละลายและดูดซึมต่อ แล้วไปลำไส้ใหญ่และถูกขับออกทางทวารหนัก ปริมาณและอัตราเร็วของยาที่เข้าสู่กระแสเลือดเรียกว่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของยา ซึ่งขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายอย่าง ได้แก่ สมบัติของตัวยา ชนิดของระบบนำส่งยา สภาพของคนไข้ ตำแหน่งที่ปลดปล่อยยา ระยะเวลาที่ยาคงอยู่ในกระเพาะอาหารมีผลต่อชีวประสิทธิผลของยา หากยาผ่านกระเพาะอาหารเร็วเกินไป ยาบางชนิดจะละลายได้ไม่สมบูรณ์ ทำให้มีชีวประสิทธิผลต่ำ ดังนั้น การออกแบบระบบนำส่งยาให้สามารถยืดเวลาให้ยาอยู่ในกระเพาะอาหารได้นาน ซึ่งเรียกว่าระบบนำส่งยาคงอยู่นานในกระเพาะอาหาร หรือ จีอาร์ดีดีเอส (gastroretentive drug delivery systems: GRDDS) จึงเป็นแนวทางหนึ่งในการเพิ่มชีวประสิทธิผลและประสิทธิภาพในการรักษาของยา

เวลาที่ยาอยู่ในกระเพาะอาหารคืออะไร

เวลาที่อาหารหรือยาอยู่ในกระเพาะอาหาร (gastric emptying time) คือระยะเวลาที่นับจากอาหารเคลื่อนที่เข้าสู่กระเพาะอาหารจนออกไปยังลำไส้เล็ก ระยะเวลาจะยาวตั้งแต่ ๓๐ นาทีจนถึงหลายชั่วโมง ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ เช่น สภาพสุขภาพโดยรวม (อายุ เพศ ระดับฮอร์โมน) การบีบตัวของกระเพาะอาหาร ทำานั่งหรือทำานอน การออกกำลังกาย สมบัติของอาหาร (ชนิดและปริมาณของอาหาร อาหารเหลวเคลื่อนที่เร็วกว่าอาหารแข็ง อาหารที่มีไขมันมากหรือมีพอลิเมอร์ที่ไม่ถูกย่อยจะเคลื่อนที่ได้ช้ากว่า อาหารที่มีขนาดใหญ่เคลื่อนที่ได้ช้ากว่าขนาดเล็ก อาหารที่มีความหนืดสูงเคลื่อนที่ได้เร็วกว่าความหนืดต่ำ) ยาบางชนิดมีผลต่อการเคลื่อนที่ในทางเดินอาหาร หากอาหารเคลื่อนที่ออกจากกระเพาะอาหารเร็วกว่าปกติ (rapid gastric emptying หรือ dumping syndrome) หรือช้ากว่าปกติ (delayed gastric emptying หรือ gastroparesis) อาการนี้อาจบ่งชี้ถึงความผิดปกติในการทำงานของกระเพาะอาหาร ซึ่งมีผลต่อชีวประสิทธิผลของยา

ประโยชน์ของระบบนำส่งยาคงอยู่นานในกระเพาะอาหาร

ระบบนำส่งยาคงอยู่นานในกระเพาะอาหารเป็นระบบนำส่งยาที่เพิ่มระยะเวลาที่ยาอยู่ในกระเพาะอาหาร ทำาให้ยาถูกละลายและดูดซึมได้ดีขึ้น ประโยชน์ที่สำคัญได้แก่

- ๑) การเพิ่มชีวประสิทธิผลของยา ซึ่งเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา
- ๒) การออกฤทธิ์ของยาที่ยาวนานขึ้น : การปลดปล่อยยาอย่างช้า ๆ และสม่ำเสมอช่วยให้ระดับยาในกระแสเลือดอยู่ในช่วงที่เหมาะสมแก่การออกฤทธิ์ได้นานขึ้น
- ๓) ลดความถี่ในการให้ยา : เนื่องจากยาออกฤทธิ์ได้นานขึ้น คนไข้จึงไม่จำเป็นต้องรับประทานยาบ่อยครั้ง ซึ่งช่วยเพิ่มความสะดวกแก่คนไข้และส่งเสริมให้คนไข้ปฏิบัติตามคำแนะนำในการใช้ยา
- ๔) ลดความผันผวนของระดับยาในเลือด ใช้กับยาที่มีช่วงการรักษาแคบได้ดี
- ๕) ลดผลข้างเคียง : ลดความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงจากระดับยาที่แกว่งหรือสูงเกินไป

ยาที่เหมาะสมแก่การทำยาเป็นจิอาร์ดีดีเอส

ยาที่เหมาะสมแก่การทำยาเป็นจิอาร์ดีดีเอสได้แก่ยาที่ออกฤทธิ์เฉพาะที่ในกระเพาะอาหาร เช่น ยาลดกรด ยารักษาโรคแผลในกระเพาะอาหารจากเชื้อ *H. pylori* ยาที่ถูกดูดซึมได้ดีในกระเพาะอาหาร เช่น อะม็อกซิซิลลิน (amoxicillin), เลโวโดปา (levodopa) ยาที่ไม่ค่อยละลายน้ำที่พิเอชเป็นด่าง เช่น ฟูโรเซไมด์ (furosemide), ไดอะซีแพม (diazepam) ยาที่มีช่องทางในการดูดซึมแคบ เช่น ไซโคลสปอริน (cyclosporine) ยาที่สลายตัวได้ในลำไส้ใหญ่ เช่น แรนิตีดิน (ranitidine) ส่วนยาที่ไม่เหมาะที่จะทำเป็นระบบจิอาร์ดีดีเอส ได้แก่ ยาที่ละลายในกรดน้อยมาก เช่น phenytoin ยาที่ไม่คงสภาพในกรด เช่น อิริโทรไมซิน (erythromycin) ยาที่ถูกทำลายในตับรอบแรกสูงมาก และยาที่ต้องการให้ปลดปล่อยในลำไส้

ชนิดของระบบนำส่งยาคงอยู่นานในกระเพาะอาหาร

ระบบนำส่งยาคงอยู่นานในกระเพาะอาหารนั้นมีทั้งชนิดที่ทำให้เกิดการลอยตัวและชนิดที่ไม่ใช้หลักการลอยตัว ระบบลอยตัวแบบไม่ใช้แก๊สเป็นการออกแบบระบบนำส่งยาให้มีความหนาแน่นต่ำกว่าน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร เช่น ระบบคูลไฮโดรไดนามิก (hydrodynamically balance system) ไมโครบอลลูน ไมโครสเฟียร์ เม็ดแอลจีเนต ยาเม็ดหลายชั้น ส่วนระบบลอยตัวแบบใช้แก๊สอาศัยแก๊สที่บรรจุไว้ หรือใช้ส่วนผสมที่เกิดเป็นแก๊สเมื่อสัมผัสกับน้ำย่อยและทำให้เกิดการลอยตัว ยาชนิดที่ไม่ใช้หลักการลอยตัวมีตัวอย่าง เช่น ระบบความหนาแน่นสูง ระบบการขยายตัว ระบบยึดติดเยื่อ ระบบแม่เหล็ก การเลือกใช้ระบบนำส่งยาขึ้นอยู่กับสมบัติของยาที่ต้องการนำส่ง วัตถุประสงค์ของการรักษา และลักษณะของคนไข้ เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีที่สุดและลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น

ระบบนำส่งยาคงอยู่นานในกระเพาะอาหารอาจแบ่งออกได้หลายประเภทตามกลไกที่ใช้ในการชะลอการเคลื่อนที่ของยาในกระเพาะอาหาร ดังนี้

๑. ระบบลอยตัว (floating system) ระบบนี้ออกแบบให้มีความหนาแน่นต่ำกว่าของเหลวในกระเพาะอาหาร วิธีที่ทำให้เกิดการลอยตัวได้มีหลายวิธี ดังนี้

๑.๑ ระบบคูลไฮโดรไดนามิก (hydrodynamically balance system) ระบบนี้ออกแบบมาให้เพลเล็ตหรือเม็ดยามีความหนาแน่นต่ำกว่าของเหลวในกระเพาะอาหาร ประกอบด้วยสารพอลิเมอร์หรือสารก่อก้อน ทั้งที่มาจากธรรมชาติ และสารสังเคราะห์ที่พองตัวได้หลายเท่าในน้ำย่อย ทำให้ลอยตัวได้ ที่ใช้บ่อยมี

ตัวอย่าง เช่น กัมที่ชอบน้ำ อนุพันธ์เซลลูโลส ไฮโดรคอลลอยด์ พอลิแซ็กคาไรด์ แคลเซียมแอลจิเนต วุ้น เพกทิน หรือพอลิเมอร์สังเคราะห์ที่เกิดเป็นเจล เช่น พอลิคาร์บอเนต พอลิอะคริเลต พอลิสไตรีน และพอลิเมทาคริเลต นำมารวมกับตัวยาทำให้ลอยตัว

๑.๒ ระบบแพลอย (raft forming system) การทำให้เกิดแพเจล วิธีนี้ใช้ได้ผลดีในการรักษา โรคกรดไหลย้อน เนื่องจากแพที่ลอยตัวจะสกัดกั้นระหว่างหลอดอาหารกับกระเพาะอาหาร ช่วยให้เมื่อยาคงอยู่ในกระเพาะอาหารส่วนบน ระบบนี้เหมาะกับการให้ยาลดกรด เนื่องจากแพสามารถคงรูปอยู่ในกระเพาะอาหารได้เป็นเวลานานหลายชั่วโมง ช่วยให้ตัวยาวงอกฤทธิ์ได้เป็นเวลานาน

ในการเตรียมแอลจิเนตเม็ดเล็ก เกสซักรจะใช้สารละลายของโซเดียมแอลจิเนตหยดลงไป ในสารละลายของแคลเซียมคลอไรด์ ทำให้เกิดตะกอนเป็นแคลเซียมแอลจิเนต แยกตะกอนที่ได้ออก แล้วทำให้แห้งโดยการอบแห้งหรือทำแห้งเยือกแข็ง จะได้อนุภาคทรงกลมที่มีรูพรุน สามารถลอยตัวเป็นแพและยืดเวลาการอยู่ในกระเพาะอาหารได้นานถึง ๕.๕ ชั่วโมง

๑.๓ ระบบบอลูนจิ๋ว (microballoon, microsphere) บอลูนจิ๋วมีลักษณะเป็นทรงกลมกลวงขนาดเล็กที่มีตัวยาวงอกภายใน สามารถลอยตัวอยู่บนผิวของน้ำย่อย และทยอยปลดปล่อยตัวยาออกมาได้นานเกิน ๑๒ ชั่วโมง การเตรียมยาในระบบนำส่งยาแบบนี้เริ่มจากการนำตัวยาและพอลิเมอร์ผสมให้เข้ากัน ทำให้เป็กด้วยตัวทำละลายจนเกาะกันพอปั้นได้ นำเข้าเครื่องอัดรีดผ่านตะแกรง แล้วทำให้กลิ้งเป็นทรงกลม ระเหยตัวทำละลายออกโดยใช้ความร้อนหรือสุญญากาศ ได้เพลเล็ตหรือยาลูกกลอนเม็ดเล็กหรือเรียกว่าไมโครสเฟียร์หรือไมโครบอลูนหรือลูกโป่งจิ๋วที่มีความพรุนหรือช่องว่างภายใน จากนั้นจึงเข้าเครื่องบรรจุแคปซูล

๑.๔ ระบบลอยตัวโดยใช้แก๊ส (gas generating system) ระบบนำส่งยาแบบนี้อาจประกอบด้วยสารทำให้เกิดเป็นแก๊สหรือมีช่องบรรจุของเหลวที่กลายเป็นแก๊สได้ แก๊สภายในเมื่อยาทำให้ลอยตัวได้ ยาจึงอยู่ในกระเพาะอาหารได้นานขึ้น การทำให้เกิดเป็นแก๊สมีหลายวิธี เช่น ใช้โซเดียมไบคาร์บอเนตหรือแคลเซียมคาร์บอเนต ร่วมกับกรดผลไม้ เช่น กรดทาทาริก กรดซิทรिक ร่วมกับพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ เมื่อระบบนี้สัมผัสกับน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร จะเกิดปฏิกิริยาเป็นแก๊สคาร์บอนไดออกไซด์แทรกอยู่ในเนื้อของเจลเมทริกซ์ ทำให้เมื่อยาลอยตัวขึ้นได้ ระบบลอยตัวแบบนี้อาจจะทำเป็นยาชนิดหน่วยเดียว เช่น ยาเม็ดเล็ก ยาเม็ดชั้นเดียวหรือ ๒ ชั้น หรือทำเป็นยาชนิดหลายหน่วย เช่น เพลเล็ต ยาเม็ดกลม ก็ได้

๒. ระบบความหนาแน่นสูง (high-density system) ระบบนี้ออกแบบให้เป็นเพลเล็ตหรือยาเม็ดที่มีความหนาแน่นสูงกว่าของเหลวในกระเพาะอาหาร เมื่อกินเข้าไป ยาจะจมลงสู่ส่วนล่างของกระเพาะอาหาร ไปออกันอยู่ที่ปากทางออก คือ บริเวณหูรูดกระเพาะอาหาร และถูกชะลอการเคลื่อนที่โดยการบีบตัวของกระเพาะอาหารหรือการหดตัวของหูรูด ระบบทำให้จมน้ำเตรียมขึ้นโดยนำเม็ดแกนกลางที่มีความแข็งมาเคลือบด้วยตัวยา หรือผสมตัวยาเข้ากับสารเฉื่อยที่มีความหนาแน่นสูง เช่น ผงเหล็ก ชิงก์ออกไซด์ และไทเทเนียมออกไซด์ ทำเป็นรูปยาเม็ดเล็ก เพลเล็ต หรือยาเม็ด สามารถเพิ่มความหนาแน่นของเมื่อยาได้สูงถึง ๑.๕-๒.๔ กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร ซึ่งสูงกว่าความหนาแน่นของน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร (๑.๐๐๔ กรัมต่อลูกบาศก์เซนติเมตร) สามารถอยู่ในกระเพาะอาหารได้นานถึง ๕.๘-๒๕ ชั่วโมง

๓. ระบบขยายตัว (expandable system) ระบบนี้ประกอบด้วยพอลิเมอร์ที่อัดแน่นขนาดกะทัดรัดเพื่อให้กินง่าย เมื่อสัมผัสกับของเหลวในกระเพาะอาหาร ระบบจะพองตัว ขยายตัวหลายเท่า หรือกางออก ทำให้เคลื่อนที่ผ่านช่องหูรูดของกระเพาะอาหารไปยังลำไส้เล็กได้ยาก เมื่อขยายตัวแล้วจะคงอยู่ในกระเพาะอาหารเป็นระยะเวลานานและปลดปล่อยยาอย่างต่อเนื่อง

๔. ซูเปอร์พอร์สไฮโดรเจล (super porous hydrogel) คือ ไฮโดรเจลชนิดหนึ่งที่มีโครงสร้างเป็นรูพรุนขนาดใหญ่ (macroporous structure) ทำให้สามารถดูดซับน้ำและบวมพองได้อย่างรวดเร็วในขนาดใหญ่มากภายในเวลาอันสั้น (เช่น ภายใน ๑ นาที) สารชนิดนี้สามารถดูดซับน้ำได้หลายร้อยถึงหลายพันเท่าของน้ำหนักแห้งของมัน เนื่องจากมีรูพรุนขนาดใหญ่และเชื่อมต่อกัน ทำให้ของเหลวสามารถซึมเข้าไปได้รวดเร็วด้วยแรงแคпилลารี และยังคงรักษารูปร่างและโครงสร้างได้ดี โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสภาพแวดล้อมที่เป็นกรด เช่น ในกระเพาะอาหาร การที่เม็ดยามีขนาดใหญ่พอที่จะไม่ถูกขับออกไปสู่ลำไส้เล็กทำให้ยาถูกปลดปล่อยและดูดซึมในกระเพาะอาหารได้นาน

๕. ระบบยึดติดเยื่อ (mucoadhesive system) ใช้พอลิเมอร์ที่สามารถยึดติดกับเยื่อเมือกของกระเพาะอาหาร ทำให้อยู่ในตำแหน่งที่ต้องการในกระเพาะอาหารได้นานขึ้น สารที่ช่วยในการยึดติดก็คือพอลิเมอร์จากธรรมชาติ เช่น กัมหรือกาว กัวร์กัม (guar gum) กัมคารายา โซเดียมแอลจีเนต เลซิทีน ไคโทซาน หรือจากการสังเคราะห์ เช่น คาร์โบพอล เอชพีเอ็มซี ซีเอ็มซี เจลาติน อย่างไรก็ตาม แรงยึดติดกับเยื่อเมือกในกระเพาะอาหารไม่แข็งแรงมากเมื่อโดนแรงบีบจากกระเพาะอาหารจะหลุดได้ง่าย

๖. ระบบแม่เหล็ก (magnetic system) ระบบนี้ประกอบด้วยตัวยาคำคัญ สารปรุงแต่ง และผงแม่เหล็ก ทำเป็นเพลเล็ต แล้วบรรจุแคปซูลหรือตอกเป็นยาเม็ด เมื่อคนไข้กินเม็ดแม่เหล็กนี้เข้าไป แพทย์จะใช้แท่งแม่เหล็กหรือสนามแม่เหล็กมาวางไว้ภายนอกร่างกายบริเวณกระเพาะอาหาร เพื่อดึงดูดเม็ดยาที่กินเข้าไปให้คงอยู่ในกระเพาะอาหารได้นานขึ้น สามารถเพิ่มปริมาณยาที่ดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ ข้อเสียของระบบนี้คือการวางตำแหน่งของแท่งหรือสนามแม่เหล็กภายนอกนั้นทำได้ยากจึงไม่เป็นที่นิยม

ระบบนำส่งยาคงอยู่นานในกระเพาะอาหารมีรูปแบบ

หลักการออกแบบระบบต่าง ๆ ที่กล่าวมาแล้วสามารถนำมาประดิษฐ์เป็นยาสำเร็จรูปได้ ๒ รูปแบบ คือ

๑. ระบบนำส่งยาชนิดหน่วยเดียว (single-unit drug delivery system) ระบบนี้ใช้รูปแบบยาที่ประกอบด้วยหน่วยเดียวในระบบ เช่น ยาเม็ดหรือแคปซูล ที่ไม่แตกตัวเป็นหน่วยย่อยก่อนเวลาที่เหมาะสม และไม่สามารถแบ่งหรือทำให้แตกก่อนรับประทานได้ เนื่องจากอาจทำให้ไม่สามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาคือตัวอย่างเช่น ยาเม็ดแบบเมทริกซ์ ยาเม็ดหลายชั้น หรือแคปซูลสองชั้น รูปแบบนี้ทำให้สะดวกแก่การผลิตและบริหารยา แต่มีข้อเสีย คือ ระยะเวลาการคงอยู่ในกระเพาะอาหารมีความแปรปรวนสูง อาจเกิดการยึดติดกันหรือการปิดกั้นระบบทางเดินอาหารได้ มีความเสี่ยงต่อการเกิดการทะลักของยา (dose dumping) (ยาถูกปลดปล่อยออกมาในปริมาณสูงพร้อมกันอย่างรวดเร็ว) หากคนไข้หัก แบ่ง หรือเคี้ยวยา ซึ่งอาจเป็นอันตรายได้

๒. ระบบนำส่งยาชนิดหลายหน่วย (multiple-unit drug delivery system) ระบบนี้ใช้รูปแบบยาที่ประกอบด้วยหน่วยย่อยจำนวนมากในขนาดยา ๑ ขนาด หน่วยย่อยแต่ละหน่วยจะกระจายตัวออกจากกันเมื่อสัมผัสกับของเหลวในทางเดินอาหาร ตัวอย่างเช่น เพลเล็ต ไมโครสเฟียร์ ที่เป็นยาเม็ดซึ่งเมื่อสัมผัสกับน้ำจะแตกตัวได้เป็นเพลเล็ตจำนวนมาก ข้อดีของยาแบบนี้คือลดความแปรปรวนในการคงอยู่ในกระเพาะอาหารได้ดีกว่า มีความสม่ำเสมอในการดูดซึมยามากกว่า ลดความเสี่ยงต่อการเกิดการทะลักของยา เนื่องจากยาจะถูกปลดปล่อยจากหน่วยย่อยหลาย ๆ หน่วย ช่วยป้องกันไม่ให้อายุการระคายเคืองเฉพาะที่ต่อทางเดินอาหารได้ดีกว่า เพราะยาจะกระจายตัวไปตามบริเวณต่าง ๆ คนไข้ที่กลืนยาลำบากสามารถแกะแคปซูลแล้วนำเพลเล็ตไปผสมกับเครื่องดื่มหรืออาหารเหลวได้ ส่วนข้อเสียคือขั้นตอนการผลิตซับซ้อน จึงมีค่าใช้จ่ายสูงกว่า และอาจบรรจุลงในแคปซูลได้ยาก

บทสรุป

ระบบนำส่งยาคงอยู่นานในกระเพาะอาหาร (จีอาร์ดีดีเอส) เป็นเทคโนโลยีการออกแบบเพื่อช่วยให้ยาอยู่ในกระเพาะอาหารได้นานขึ้น ควบคุมการปลดปล่อยยาในกระเพาะอาหารได้เป็นระยะเวลานาน จึงช่วยเพิ่มชีวประสิทธิผลและประสิทธิภาพในการรักษา ช่วยให้ยาที่มีครึ่งชีวิตสั้นออกฤทธิ์ได้นานขึ้น ลดความถี่ในการรับประทานยา และอาจช่วยลดผลข้างเคียงบางอย่างได้ การวิจัยและการพัฒนาการผลิตยาจีอาร์ดีดีเอสและการค้นหาพอลิเมอร์อัจฉริยะนี้ก้าวหน้าอย่างต่อเนื่อง

บรรณานุกรม

- Vinchurkar, K., Sainy, J., Khan, M. A., Mane, S., Mishra, D. K., & Dixit, P. (2022). Features and facts of a gastroretentive drug delivery system- A review. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 19(4), 476–487.
- Waqar, M. A., Mubarak, N., Khan, A. M., Khan, R., Shaheen, F., & Shabbir, A. (2024). Advanced polymers and recent advancements on gastroretentive drug delivery system; a comprehensive review. *Journal of Drug Targeting*, 32(6), 655–671.