

## ระบบนำส่งยาฝัง: เทคโนโลยียาฝัง

สุริวัลย์ ดวงจิตต์<sup>1\*</sup>, สุริวัลย์ บำรุงไทย<sup>2</sup>, ธนะเศรษฐ์ จ้าวหิรัญพัฒน์<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ภ.ด., อาจารย์, กลุ่มวิชาเภสัชเคมีและเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี จ.อุบลราชธานี

<sup>2</sup>ภ.ด., อาจารย์, สาขาวิชาจุลชีววิทยาและปรสิตวิทยา คณะวิทยาศาสตร์การแพทย์ มหาวิทยาลัยพะเยา จ.พะเยา

<sup>3</sup>ภ.ด., รองศาสตราจารย์, ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร จ.นครปฐม

\*ติดต่อผู้พิมพ์: สุริวัลย์ ดวงจิตต์ กลุ่มวิชาเภสัชเคมีและเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

85 ถ.สถลมารค ต.เมืองศรีโค อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190, E-mail: sureewan.d@ubu.ac.th

### บทคัดย่อ

#### ระบบนำส่งยาฝัง: เทคโนโลยียาฝัง

สุริวัลย์ ดวงจิตต์<sup>1\*</sup>, สุริวัลย์ บำรุงไทย<sup>2</sup>, ธนะเศรษฐ์ จ้าวหิรัญพัฒน์<sup>3</sup>

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2559; 12(1) : 1-12

รับบทความ : 25 ธันวาคม 2558

ตอบรับ : 29 เมษายน 2559

ระบบนำส่งยาฝังเป็นรูปแบบยาเตรียมชนิดปรับเปลี่ยนการปลดปล่อยตัวยา ยาฝังเป็นทางเลือกของระบบนำส่งยาเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตที่ดีให้กับผู้ป่วย ข้อดีที่สำคัญของระบบนำส่งยานี้ที่เหนือกว่าระบบนำส่งยาแบบดั้งเดิม (รูปแบบยารับประทานและยาฉีด) คือ การนำส่งยาไปยังบริเวณเป้าหมายด้วยอัตราปลดปล่อยที่ถูกควบคุมคงที่ หลีกเลี่ยงการเกิดอาการข้างเคียงแบบทั่วร่างกายที่อาจเกิดขึ้นได้ มีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษา และง่ายต่อการหยุดยา อย่างไรก็ตาม ระบบนำส่งยานี้มีข้อจำกัด คือ บุกรุกร่างกาย เหมาะสำหรับยาที่มีความแรงสูง ความรู้สึกไม่สบายตัว และปัญหาความเข้ากันได้กับร่างกาย ดังนั้นระบบนำส่งยาฝังจึงยังต้องมีการพัฒนาเพื่อหาเทคโนโลยีที่เหมาะสมสำหรับผลิตภัณฑ์ยาชนิดต่างๆ และเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และความคงตัว บทความนี้ได้เน้นชนิดและเทคโนโลยีของรูปแบบยาฝัง

**คำสำคัญ:** ยาฝัง; ระบบนำส่งยา; การปรับเปลี่ยนการปลดปล่อย; ออสโมติกปั๊ม; เทคโนโลยียาฝัง

## Implantable drug delivery systems: Implant technologies

Sureewan Duangjit<sup>1\*</sup>, Sureewan Bamrunghai<sup>2</sup>, Tanasait Ngawhirunpat<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ph.D. (Pharmaceutical Technology), Division of Pharmaceutical Chemistry and Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences,  
Ubon Ratchathani University, Ubon Ratchathani

<sup>2</sup>Ph.D. (Medical Microbiology), Department Microbiology and parasitology, School of Medical Sciences, Phayao University, Phayao

<sup>3</sup>Ph.D. (Pharmaceutical Sciences), Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhon Pathom

\*Corresponding Author: Sureewan Duangjit, Division of Pharmaceutical Chemistry and Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences,  
Ubon Ratchathani University, 85 Sathonlamark Road, Warin Chamrap, Ubon Ratchathani 34190, E-mail: sureewan.d@ubu.ac.th

### Abstract

#### Implantable drug delivery systems: Implant technologies

Sureewan Duangjit<sup>1\*</sup>, Sureewan Bamrunghai<sup>2</sup>, Tanasait Ngawhirunpat<sup>3</sup>

IJPS, 2016; 12(1) : 1-12

Received : 25 December 2015

Accepted : 29 April 2013

Implantable drug delivery systems are modified release dosage forms that can improve the quality of life of patients. The advantages of implantable drug delivery systems over conventional delivery systems (oral and parenteral dosage forms) are drug delivery to target with a constant rate, avoidance of systemic side effects, high efficacy of treatment and ease of dose termination. However, the limitations of these drug delivery systems are the invasive method and patient discomfort, limits to potential drugs, and biocompatibility issues. Therefore, implantable drug delivery systems still need to be developed to optimize the technology for several drug products and to enhance efficacy, safety and stability. This review emphasizes the available types and technologies of implantable drug dosage forms.

**Keywords:** implant; drug delivery system; modified release; osmotic pump; implant technologies

### บทนำ

รูปแบบยารับประทาน (oral dosage forms) จัดเป็นรูปแบบยาที่ได้รับความนิยมมากที่สุดในปัจจุบัน เนื่องจากมีข้อดีหลายประการ เช่น บริหารยาอย่าง สะดวกต่อการพกพา ไม่ก่อให้เกิดความเจ็บปวดแก่ร่างกายระหว่างบริหารยา สามารถผลิตเป็นยาเตรียมได้หลากหลายรูปแบบ (เช่น ยาเม็ด ยาแคปซูล ยาน้ำใส ยาน้ำแขวนตะกอน เป็นต้น) จึงเป็นรูปแบบยาที่เป็นที่ยอมรับจากผู้ป่วยและได้รับความร่วมมือในการบริหารยาเป็นอย่างดี อย่างไรก็ตาม ตัวยาบางชนิดอาจไม่เหมาะสมสำหรับการบริหารยาโดยวิธีรับประทาน เนื่องจากข้อจำกัดของการรบกวนการดูดซึมตัวยาจากทางเดินอาหารโดยอาหาร เอนไซม์ หรือสภาวะความเป็นกรดในทางเดินอาหารซึ่งเป็นสาเหตุให้การดูดซึมตัวยาลดลง หรือตัวยาอาจถูกทำลายระหว่าง

ที่อยู่ในทางเดินอาหาร หรือการระคายเคืองกระเพาะอาหารของตัวยาบางชนิด เช่น ยากลุ่มต้านการอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ ยากลุ่มสเตียรอยด์ ยาแอสไพริน เป็นต้น ดังนั้น การบริหารยาโดยรูปแบบยาฉีด (parenteral dosage forms) จึงเป็นทางเลือกของตัวยาที่มีข้อจำกัดในการบริหารยาโดยวิธีรับประทาน ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันการบริหารยาโดยรูปแบบยาฉีดเป็นวิธีที่ได้รับความนิยมมากเช่นเดียวกับการบริหารยาโดยวิธีรับประทาน เนื่องจากตัวยาออกฤทธิ์ได้รวดเร็ว มีค่าชีวประสิทธิผลในการรักษาเกือบ 100 เปอร์เซ็นต์ สามารถทำนายผลการรักษาได้แม่นยำ และสามารถบริหารยาได้แม้ในขณะผู้ป่วยหมดสติ นอกจากนี้ยังช่วยลดความเสี่ยงปัญหาการรบกวนการดูดซึมตัวยาจากทางเดินอาหารได้ และช่วยลดข้อจำกัดการระคายเคือง

กระเพาะอาหารของตัวยาบางชนิดได้ อย่างไรก็ตาม รูปแบบยาฉีดอาจมีข้อจำกัดสำหรับผู้ป่วยบางรายที่จำเป็นต้องได้รับยาฉีดวันละหลายครั้ง ทำให้ผู้ป่วยต้องรู้สึกเจ็บปวดวันละหลายครั้งระหว่างบริหารยาฉีด รวมถึงอาจเกิดปัญหาระหว่างการบริหารยาในผู้ป่วยที่กลัวเข็มฉีดยา ด้วยข้อดีและข้อจำกัดหลายประการดังที่กล่าวมาข้างต้นระบบนำส่งยารูปแบบใหม่จึงได้รับการพัฒนาอย่างต่อเนื่องถึงปัจจุบัน เพื่อปรับปรุงประสิทธิภาพในการรักษาและเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นให้กับผู้ป่วย ในการพัฒนาระบบนำส่งยารูปแบบใหม่จะมุ่งเน้นการรักษาข้อดีและปรับปรุงข้อจำกัดของรูปแบบยาเดิม ได้แก่ การลดความเสี่ยงจากการติดเชื้อระหว่างฉีดยา การลดความถี่ของการบริหารยาฉีดที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้น การลดความจำเป็นในการบริหารยาโดยผู้เชี่ยวชาญในการให้บริการ เช่น แพทย์ ทันตแพทย์ หรือพยาบาล การนำส่งยาให้ตรงเป้าหมายที่ต้องการให้ออกฤทธิ์เพื่อลดอาการข้างเคียงแบบทั่วร่างกาย และควบคุมการปลดปล่อยตัวให้ออกฤทธิ์เนิ่นหรือให้เป็นไปตามต้องการ รวมถึงการหยุดยาได้ทันทีเมื่อมีอาการข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ (Duma and Akers, 1984) ดังนั้นจึงเป็นเหตุผลให้มีการพัฒนารูปแบบยาฝัง (implants) ซึ่งเป็นรูปแบบยาฉีดประเภทปรับเปลี่ยนการปลดปล่อยตัวยา (modified release parenteral dosage form) ทางเลือกสำหรับระบบนำส่งยารูปแบบยาใหม่ที่น่าสนใจมากระบบหนึ่ง (Lane, 2008)

### ยาฝัง (Implants)

ยาฝังเป็นยาเตรียมรูปแบบหนึ่งที่ต้องอาศัยการผ่าตัดหรือเข็มฉีดยาขนาดใหญ่เพื่อนำส่งยาเข้าสู่ร่างกาย การบริหารยาฝังต้องดำเนินการโดยแพทย์หรือบุคลากรผู้เชี่ยวชาญเพื่อนำชิ้นส่วนของยาฝังเข้าสู่ร่างกาย และยาฝังจะต้องออกฤทธิ์อยู่ในร่างกายได้นานเป็นระยะเวลาหนึ่ง ยาฝังควรปลดปล่อยตัวยาได้นานมากกว่า 3 เดือนเป็นอย่างน้อยเพื่อหลีกเลี่ยงกระบวนการบุกรุกในร่างกายผู้ป่วย แต่เนื่องจากขนาดบรรจุและปริมาตรของยาฝังถูกกำหนดอย่างแน่นอนด้วยขนาดของยาฝัง ดังนั้นยาฝังจึงไม่เหมาะสมสำหรับรักษาอาการป่วยต้องกำหนดขนาดยาตามน้ำหนักหรือพื้นที่ผิวของผู้ป่วย เนื่องจากอาจมีผลต่อระดับยาในกระแสเลือด (Lane, 2008) อย่างไรก็ตาม ยาฝังมีข้อดีคือในการบริหารยาโดยการผ่าตัดหนึ่งครั้ง ยาฝังจะออกฤทธิ์ได้นานกว่ารูปแบบยาฉีดทั่วไปและสามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาได้ดีกว่า รวมถึงสามารถหยุดยาได้ทันทีเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์โดยการผ่าตัดเพื่อนำยาฝังออกจากร่างกาย ตัวยาที่เหมาะสมสำหรับเตรียมเป็นรูปแบบยาฝังต้องมีคุณสมบัติดังนี้ มี

ช่วงออกฤทธิ์ในการรักษาอยู่ในขนาดยาที่ให้ทั้งหมด โดยขนาดยาที่ให้จะเป็นตัวกำหนด (1) ปริมาณยาที่บรรจุ (2) ขนาดของยาฝัง และ (3) อัตราการปลดปล่อยตัวยา ยาฝังโดยทั่วไปจะจำกัดขนาดให้น้อยกว่า 1 กรัม หรือบรรจุยาในที่เก็บสะสมตัวยา (reservoir) น้อยกว่า 2 มิลลิลิตร และเมื่อครบกำหนดเวลาแพทย์จะเป็นผู้ผ่าตัดเพื่อนำยาฝังนั้นออกจากร่างกายผู้ป่วยอีกครั้ง และเพื่อแก้ไขข้อจำกัดในการผ่าตัดเพื่อนำยาฝังออกจากร่างกายผู้ป่วย ปัจจุบันได้มีการพัฒนารูปแบบยาฝังชนิดย่อยสลายได้ในร่างกาย เพื่อเป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วยในการบริหารยาฝังโดยวิธีผ่าตัดเพียงครั้งเดียว และแพทย์ไม่จำเป็นต้องผ่าตัดซ้ำเพื่อนำยาฝังออกจากร่างกาย ทำให้ช่วยเพิ่มความร่วมมือในการบริหารยาฝังของผู้ป่วยมากขึ้น

### ชนิดของยาฝัง

รูปแบบยาฝังสามารถจำแนกได้หลายประเภทขึ้นอยู่กับวิธีการจำแนก โดยทั่วไปจำแนกได้ดังนี้ ยาฝังชนิดพอลิเมอร์ (ได้แก่ พอลิเมอร์ชนิดไม่ย่อยสลาย พอลิเมอร์ชนิดย่อยสลายได้ในร่างกาย) ยาฝังชนิดปั๊ม (เช่น DUROS<sup>®</sup>, Alzet<sup>®</sup> ฯลฯ) ยาฝังชนิด depot (เช่น Alzamer<sup>®</sup> Depot<sup>™</sup>, Atrigel<sup>®</sup>, ReGel<sup>®</sup>, SABER<sup>™</sup> ฯลฯ) ตัวอย่างยาฝังแต่ละประเภทมีดังนี้

1. **ยาฝังชนิดพอลิเมอร์ (Polymeric implants)** เป็นยาฝังชนิดที่ผลิตจากพอลิเมอร์เป็นส่วนประกอบหลัก ระบบนำส่งยาชนิดพอลิเมอร์จะปลดปล่อยตัวยาที่กักเก็บอยู่ภายในอย่างช้า ๆ ภายหลังจากการฝังยาเข้าสู่เนื้อเยื่อร่างกาย ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสได้รับยาที่บริเวณที่ต้องการให้ออกฤทธิ์โดยตรงเป็นระยะเวลานาน การนำส่งยาสู่บริเวณเฉพาะที่เช่นนี้จะช่วยลดความเป็นพิษแบบทั่วร่างกายของตัวยาได้ เช่น ยาต้านมะเร็ง (Fung and Saltzman, 1997) เป็นต้น ยาฝังชนิดพอลิเมอร์ได้รับความสนใจนำมาใช้เป็นระบบนำส่งยาเพื่อควบคุมการปลดปล่อยตัวยาของยาเคมีบำบัดในการรักษามะเร็งและเนื้องอกในสมอง (Gombotz and Pettit, 1995; Okada and Toguchi, 1995) ในการผลิตยาฝังชนิดพอลิเมอร์จะต้องเลือกชนิดพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติเหมาะสมเพื่อให้สามารถออกแบบระบบนำส่งยาที่มีอัตราการปลดปล่อยตัวยาตามต้องการ ซึ่งชนิดของพอลิเมอร์มีผลต่อกลไกการปลดปล่อยตัวยาออกจากยาฝังชนิดพอลิเมอร์ที่แตกต่างกัน ตัวอย่างระบบนำส่งยาที่เตรียมจากพอลิเมอร์ชนิดเข้ากันได้กับร่างกาย (biocompatible polymer) และสามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาได้แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ตัวอย่างพอลิเมอร์ที่ใช้ในระบบนำส่งยาชนิดพอลิเมอร์

| ชนิดพอลิเมอร์            | ประเภทของพอลิเมอร์              | ตัวอย่างพอลิเมอร์                                  |
|--------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------|
| ชนิดย่อยสลายได้ในร่างกาย | Polyester                       | Poly(lactic acid)                                  |
|                          |                                 | Poly(lactic-co-glycolic acid)                      |
|                          | Polyanhydrides                  | Poly[bis(p-carboxyphenoxy)propane-co-sebacic acid] |
|                          |                                 | Poly(fatty acid dimer-co-sebacic acid)             |
| ชนิดไม่ย่อยสลาย          | Poly(ortho esters)              |                                                    |
|                          | Polyacrylates                   | Polyisobutylcyanoacrylate                          |
|                          |                                 | Polyisohexylcyanoacrylate                          |
|                          |                                 | Poly(methyl methacrylate)                          |
|                          | Silicone elastomers             |                                                    |
|                          | Poly(ethylene-co-vinyl acetate) |                                                    |

ยาฝังชนิดพอลิเมอร์เป็นรูปแบบยาที่สามารถนำส่งยาสู่เนื้อเยื่อร่างกายแบบออกฤทธิ์เนิ่น ต่อเนื่อง และสามารถทำนายผลการรักษาได้ โดยใช้พอลิเมอร์เป็นตัวกลางในระบบนำส่งยา ภายหลังจากปี ค.ศ.1960 ที่มีการค้นพบพอลิเมอร์ชนิดแรกๆ

สามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาได้ ระบบนำส่งยาแบบใหม่เริ่มมีการพัฒนาและนำมาใช้ทางคลินิกเพิ่มมากขึ้น ตัวอย่างระบบนำส่งยาชนิดยาฝังเพื่อใช้รักษาโรคดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลิตภัณฑ์ยาฝังชนิดพอลิเมอร์ในท้องตลาด

| ชื่อการค้า                | ชื่อตัวยา                             | ชื่อพอลิเมอร์ | ชนิดพอลิเมอร์            | โรคที่ใช้รักษา              | เวลาในการใช้งาน |
|---------------------------|---------------------------------------|---------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------|
| Gliadel <sup>®</sup>      | Carmustine                            | PCPP-SA       | ชนิดย่อยสลายได้ในร่างกาย | โรคมะเร็งในเซลล์สมอง        | 1-2 ปี          |
| Decapeptyl <sup>®</sup>   | Luteinizing hormone-releasing hormone | PLGA          | ชนิดย่อยสลายได้ในร่างกาย | โรคมะเร็งต่อมลูกหมาก        | 1-12 เดือน      |
| Lupron Depot <sup>®</sup> | Leuprolide                            | PLGA          | ชนิดย่อยสลายได้ในร่างกาย | โรคมะเร็งต่อมลูกหมาก        | 1-6 เดือน       |
| Zoladex <sup>®</sup>      | Goserelin acetate                     | PLGA          | ชนิดย่อยสลายได้ในร่างกาย | โรคมะเร็งต่อมลูกหมาก        | 1 เดือน         |
| Norplant <sup>®</sup>     | Levonorgestrel                        | PEVA          | ชนิดไม่ย่อยสลาย          | คุมกำเนิด                   | 5 ปี            |
| Jadelle <sup>®</sup>      | levonorgestrel                        | PEVA          | ชนิดไม่ย่อยสลาย          | คุมกำเนิด                   | 5 ปี            |
| Implanon <sup>®</sup>     | etongestrel                           | PEVA          | ชนิดไม่ย่อยสลาย          | คุมกำเนิด                   | 3 ปี            |
| Nexplanon <sup>®</sup>    | etongestrel                           | PEVA          | ชนิดไม่ย่อยสลาย          | คุมกำเนิด                   | 3 ปี            |
| Ocusert <sup>®</sup>      | Pilocarpine                           | PEVA          | ชนิดไม่ย่อยสลาย          | โรคต้อหิน                   | 7 วัน           |
| Atridox <sup>®</sup>      | Doxycycline hyclate                   | PLG           | ชนิดย่อยสลายได้ในร่างกาย | ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย           | 7 วัน           |
| Atrisorb <sup>®</sup>     | -                                     | PLG           | ชนิดย่อยสลายได้ในร่างกาย | สร้างและฟื้นฟูเนื้อเยื่อ    | 9-12 เดือน      |
| Atrisorb <sup>®</sup> -D  | Doxycycline                           | PLG           | ชนิดย่อยสลายได้ในร่างกาย | ฆ่าเชื้อและฟื้นฟูเนื้อเยื่อ | 9-12 เดือน      |
| Eligard <sup>®</sup>      | Leuprolide acetate                    | PLGH หรือ PLG | ชนิดย่อยสลายได้ในร่างกาย | โรคมะเร็งต่อมลูกหมาก        | 1-6 เดือน       |

Poly[bis(p-carboxyphenoxy) propane-co-sebacic acid (PCPP-SA); poly (lactide-co-glycolic acid) (PLGA); poly(ethylene-co-vinyl acetate) (PEVA)

ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง (Fung and Saltzman, 1997)

**1.1 พอลิเมอร์ชนิดไม่ย่อยสลาย (Non-biodegradable polymer)** พอลิเมอร์ชนิดแรกๆ ที่นำมาใช้ในระบบควบคุมการปลดปล่อยตัวยาเป็นพอลิเมอร์ชนิดไม่ย่อยสลายคือ silicone elastomers ภายหลังจากที่มีการค้นพบในปี ค.ศ. 1964 ว่า โมเลกุลสามารถแพร่ผ่านท่อซิลิโคน (silicone

tubing) ได้ นักวิจัยจำนวนมากจึงให้ความสนใจพัฒนาระบบนำส่งยาชนิดที่มีที่เก็บสะสมตัวยา (reservoir) ซึ่งมีลักษณะเป็นพอลิเมอร์ชนิดทอกลวงที่บรรจุสารแขวนตะกอนของตัวยา (drug suspension) (Folkman and Long, 1964; Folkman, 1966) กลไกการปลดปล่อยตัวยาพื้นฐานที่พบในพอลิเมอร์ชนิดไม่ย่อย

สลาย คือ ตัวยาจะละลาย (dissolve) และแพร่ผ่าน (diffuse) ออกจากพอลิเมอร์ชนิดซิติโคนหรือ poly(ethylene-co-vinyl acetate) (PEVA) ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด ได้แก่

**Norplant®** เป็นตัวอย่างระบบนำส่งยาฝังชนิดพอลิเมอร์แบบไม่ย่อยสลาย (silastic®) ได้รับการรับรองให้ใช้ได้ในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 1990 มีลักษณะเป็นแคปซูลชนิดยัดยูน มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางภายใน 1.57 มิลลิเมตร และภายนอก 2.41 มิลลิเมตร ความยาว 34 มิลลิเมตร เป็นยาคุมฮอร์โมน progesterone ใน 1 ชุดประกอบด้วย 6 แท่ง จัดเป็นระบบนำส่งยาชนิดที่มีที่เก็บสะสมตัวยา (reservoir type device) ใช้เพื่อการคุมกำเนิดเป็นระยะเวลา 5 ปี โดยการผ่าตัดเพื่อนำยาฝังเข้าสู่ร่างกายที่บริเวณใต้ผิวหนังด้านในของต้นแขนเรียงเป็นรูปพัด (fan shape) อัตราการปลดปล่อยตัวยาเท่ากับ 40-50 ไมโครกรัม/วันในปีแรกและ 25-30 ไมโครกรัม/วันในปีที่ 5 (Sivin, 2003)

**Jadelle®** เป็นระบบนำส่งยาฝังชนิดพอลิเมอร์แบบไม่ย่อยสลาย (silastic®) มีลักษณะเป็นแท่งขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 2.5 มิลลิเมตร ความยาว 43 มิลลิเมตร ตัวยาที่บรรจุอยู่ภายในคือ levonorgestrel ปริมาณ 75 มิลลิกรัม (ใน 1 ชุดประกอบด้วย 2 แท่ง) จัดเป็นระบบนำส่งยาชนิดแมทริกซ์ (matrix type device) ใช้เพื่อการคุมกำเนิดเป็นระยะเวลา 5 ปี โดยการผ่าตัดเพื่อนำยาฝังเข้าสู่ร่างกายที่บริเวณตรงกลางของต้นแขนเรียงเป็นรูปตัววี (V shape) ทำมุม 30 องศา

**Implanon®** เป็นระบบนำส่งยาฝังชนิดพอลิเมอร์แบบไม่ย่อยสลาย ผลิตจากพอลิเมอร์ poly(ethylene-co-vinyl acetate) (PEVA) มีลักษณะเป็นแคปซูล ตัวยาที่บรรจุอยู่ภายในคือ etonogestrel ปริมาณ 68 มิลลิกรัม จัดเป็นระบบนำส่งยาชนิดแมทริกซ์ ใช้เพื่อการคุมกำเนิดเป็นระยะเวลา 3 ปี

**Nexplanon®** เป็นระบบนำส่งยาฝังชนิดพอลิเมอร์แบบไม่ย่อยสลาย ผลิตจากพอลิเมอร์ PEVA มีลักษณะเป็นแคปซูล ตัวยาที่บรรจุอยู่ภายในคือ etonogestrel ปริมาณ 68 มิลลิกรัม จัดเป็นระบบนำส่งยาชนิดแมทริกซ์ มีข้อบ่งใช้คือ เพื่อการคุมกำเนิดเป็นระยะเวลา 3 ปี

**1.2 พอลิเมอร์ชนิดย่อยสลายในร่างกาย (Biodegradable polymer)** ระบบนำส่งยาจากพอลิเมอร์ชนิดย่อยสลายได้ในร่างกายภายหลังการที่ฝังเข้าสู่ร่างกาย พอลิเมอร์ชนิดย่อยสลายในร่างกายที่นิยมใช้มากที่สุดคือ poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) ซึ่งพัฒนาขึ้นครั้งแรกเพื่อใช้เป็นวัสดุ

สำหรับเย็บแผล (Craig, 1975; Cutright, 1971) พอลิเมอร์ PLGA และ polyanhydrides จะมีการย่อยสลายด้วยกระบวนการไฮโดรไลซิส (hydrolysis) โดยน้ำแพร่ผ่าน (penetration) เข้าสู่พอลิเมอร์ จากนั้นโมเลกุลพอลิเมอร์เกิดการย่อยสลายเนื่องจากน้ำ (hydrolytic degradation) และละลาย (dissolve) /หรือปลดปล่อย (release) เป็นหน่วยย่อย monomer และ oligomer ซึ่งทำให้เกิดการสีกกร่อนทางกายภาพของวัสดุที่ผลิตยาฝัง การเลือกพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติที่เหมาะสมจะช่วยให้สามารถควบคุมการสีกกร่อนของตัวยาให้ได้ตามความต้องการ โดยเมื่อฝังยาเข้าสู่สมองของสัตว์ทดลองพบว่า อัตราการปลดปล่อยตัวยาเป็นแบบช้า ๆ ตลอดระยะเวลาที่ศึกษา (Fung, 1996) อุปสรรคสำคัญของการพัฒนาระบบนำส่งยาใหม่คือความแตกต่างระหว่างอัตราการปลดปล่อยตัวยาที่วัดได้ในการตรวจทางห้องปฏิบัติการและอัตราการปลดปล่อยตัวยาที่วัดในเนื้อเยื่อของพอลิเมอร์ชนิดย่อยสลายในร่างกาย ซึ่งสาเหตุอาจเกิดจากกระบวนการเมตาบอลิซึมของตัวยาและการขนส่งสารภายในเนื้อเยื่อ จึงทำให้อัตราการสลายตัวของพอลิเมอร์ในร่างกายภายหลังการฝังแตกต่างกัน (Fung, 1996; Wu, 1994) ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด ได้แก่

**Gliadel®** เป็นตัวอย่างระบบนำส่งยาฝังชนิดพอลิเมอร์ย่อยสลายได้ในร่างกาย พอลิเมอร์ที่ใช้คือ poly[bis(p-carboxyphenoxy) propane-co-sebacic acid] (PCPP-SA) สำหรับรักษามะเร็งในเซลล์สมอง มีลักษณะเป็นแผ่นสีขาวถึงเหลือง ประกอบด้วยตัวยา 2 ชนิด คือ carmustine และ polifeprosan 20 มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 1.45 เซนติเมตรหนา 0.1 เซนติเมตร รัศมี 2 เซนติเมตร การฝังให้ตัวยา polifeprosan 20 ร่วมกับ carmustine จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพให้ตัวยา carmustine ทำลายเซลล์มะเร็งในสมองได้ดียิ่งขึ้น โดยศัลยแพทย์จะฝัง Gliadel wafer เข้าไปในช่องว่างของสมองที่เหลือภายหลังการผ่าตัดเอาเนื้องอกออก แผ่น Gliadel® จะค่อย ๆ ปลดปล่อยตัวยาออกมายังบริเวณที่มีเนื้องอกหลงเหลืออยู่ โดย Gliadel® มีข้อดีคือช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาเนื้องอกได้ดีขึ้น เนื่องจากนำส่งยาได้ตรงบริเวณเป้าหมายที่ต้องการให้ตัวยาออกฤทธิ์และสามารถลดความเป็นพิษต่อร่างกายได้เมื่อเทียบกับการบริหารยาโดยวิธีการฉีด (Prasertsilapa, 2015)

**Capronor®** เป็นตัวอย่างระบบนำส่งยาฝังชนิดพอลิเมอร์ย่อยสลายได้ในร่างกาย พอลิเมอร์ที่ใช้คือ polycaprolactone มีลักษณะเป็นแคปซูล ตัวยาที่บรรจุอยู่

ภายในคือ levonorgestrel กระจายตัวอยู่ใน ethyl oleate ซึ่งทำหน้าที่เป็นกระสายยาชนิดแขวนตะกอนของตำรับนี้ จัดเป็นระบบนำส่งยาชนิดมีที่เก็บสะสมตัวยา (reservoir type device) ใช้เพื่อการคุมกำเนิดเป็นระยะเวลา 1-2 ปี

ยาฝังชนิดพอลิเมอร์เป็นระบบนำส่งยาชนิดยาฝังที่พัฒนาขึ้นในยุคแรก โดยภายหลังจากที่พบข้อจำกัดเรื่องการผ่าตัดซ้ำเพื่อนำยาฝังออกจากร่างกาย ทำให้นักวิจัยได้พัฒนาระบบนำส่งยาฝังชนิดพอลิเมอร์ไปอีกชั้นจากยาฝังพอลิเมอร์ชนิดไม่ย่อยสลาย เป็นยาฝังพอลิเมอร์ชนิดย่อยสลายในร่างกาย ทำให้แพทย์ไม่จำเป็นต้องผ่าตัดซ้ำเพื่อนำยาฝังออกจากร่างกาย และผู้ป่วยได้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น เนื่องจากช่วยลดค่าใช้จ่ายในการผ่าตัดเพื่อนำยาฝังออกและผู้ป่วยไม่ต้องเจ็บตัวหลายรอบ ระบบนำส่งยาชนิดยาฝังในยุคแรกส่วนมากเป็นยาในกลุ่มสเตียรอยด์เพื่อคุมกำเนิดและยาต้านมะเร็งเท่านั้น อย่างไรก็ตามการพัฒนาระบบนำส่งยาชนิดยาฝังยังคงดำเนินต่อไป เนื่องจากข้อจำกัดบางประการเกี่ยวกับขนาดบรรจุตัวยาและปริมาณของยาฝังถูกกำหนดอย่างแน่นอนด้วยขนาดของยาฝังดังที่กล่าวไว้ข้างต้น ทำให้ตัวยานบางชนิดที่จำเป็นต้องบริหารยาแบบต่อเนื่องในระยะยาวแต่มีขนาดยาไม่เหมาะสม ไม่สามารถบริหารยาโดยวิธียาฝังได้ นอกจากนี้ ในการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาของยาฝังชนิดพอลิเมอร์ในช่วงต้นและช่วงปลายมีความแตกต่างกัน เนื่องจากปริมาณตัวยาที่ลดลงเมื่อเวลาผ่านไป จึงทำให้มีการประยุกต์ใช้เทคโนโลยีแบบใหม่เพื่อพัฒนาระบบนำส่งยาชนิดยาฝัง ระบบนำส่งยาชนิดยาฝังในยุคต่อมาส่วนใหญ่จึงเป็นระบบนำส่งยาชนิดยาฝังที่อาศัยเทคโนโลยีใหม่

**2. ยาฝังชนิดปั๊ม (Pump systems)** เป็นยาฝังชนิดที่อาศัยแรงปั๊มหรือแรงดันรูปแบบต่าง ๆ มาช่วยในการนำส่งตัวยาให้ออกจากยาฝัง เช่น peristaltic pumps, fluorocarbon propellents, osmotic pumps และ miniosmotic pumps เป็นต้น ในบทความฉบับนี้ขอยกตัวอย่างยาฝังชนิดอาศัยแรงดันออสโมติก (osmotic pumps) เนื่องจากเป็นเทคนิคที่นิยมใช้เป็นส่วนมากในปัจจุบัน ส่วนประกอบของยาฝังชนิดแรงดันออสโมติก (รูปที่ 1ก) มีดังนี้

**(1) ต้นกำเนิดแรงดันออสโมติก (Osmotic engine)** ทำหน้าที่เป็นตัวให้กำเนิดแรงดันออสโมติกที่จะดันให้ตัวยาออกจากแท่งยาฝังได้ เรียกสารที่เป็นตัวกำเนิดแรงดันออสโมติกว่า Osmotic agent

**(2) เยื่อเลือกผ่าน (Semipermeable membrane)** เป็นผนังกั้นไม่ให้ Osmotic agent สัมผัสกับของเหลวภายในร่างกาย ทำหน้าที่ควบคุมอัตราการปลดปล่อยตัวยา

**(3) ลูกสูบ (Piston)** ทำหน้าที่กั้น Osmotic agent และตัวยาสกัดออกจากกัน เมื่อของเหลวภายในร่างกายแพร่ผ่านเยื่อเลือกผ่านและเกิดเป็นแรงดันออสโมติก ลูกสูบจะทำหน้าที่ดันตัวยาสกัด

**(4) ที่เก็บสะสมตัวยา (Drug reservoir)** เป็นช่องสำหรับสะสมหรือกักเก็บตัวยาสกัดที่ต้องการนำส่ง มีขนาดแตกต่างกันไปขึ้นกับปริมาณยาที่ต้องการนำส่งเข้าสู่ร่างกาย

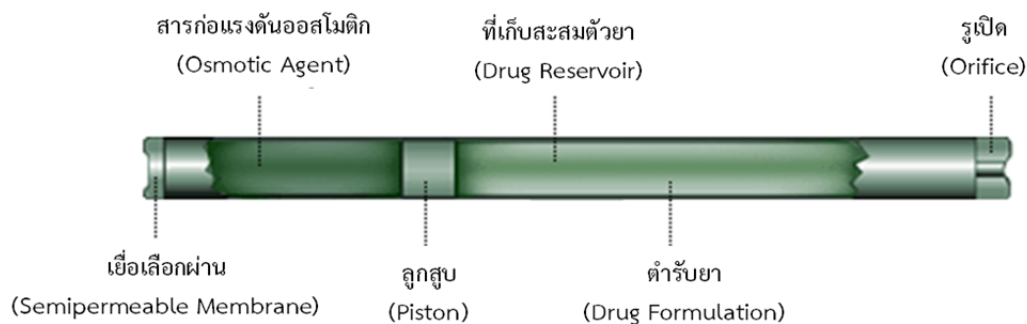
**(5) รูเปิด (Exit port หรือ orifice)** จะเป็นทางออกสำหรับตัวยาสกัดที่ถูกดันจากแรงดันออสโมติก หากเป็นยาฝังชนิดที่นำส่งยาเฉพาะที่ รูเปิดนี้จะต่อกับสายสวนขนาดเล็ก (miniaturized catheter) ทำหน้าที่ลำเลียงตัวยาสกัดไปยังบริเวณที่ต้องการให้ออกฤทธิ์ในร่างกาย

ตัวอย่างเทคโนโลยียาฝังชนิดชนิดปั๊มที่มีในปัจจุบัน ได้แก่

**2.1 DUROS®** เป็นยาฝังชนิดแรงดันออสโมติกที่ไม่ย่อยสลาย (non-erodible) ในร่างกาย ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อให้สามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาสกัดออกมาที่ละน้อยด้วยแรงดันควบคุมการปลดปล่อยตัวยาให้เป็นไปตามต้องการ รวมถึงตัวยามีช่วงออกฤทธิ์ในการรักษาแคบ (narrow therapeutic) หรือแรงขับเคลื่อนออสโมติก DUROS® จัดเป็นยาชนิดปราศจากเชื้อ มีลักษณะคล้ายเข็ม ใช้เพื่อควบคุมการนำส่งยาได้นาน 1-12 เดือนเป็นอย่างน้อย เนื่องจากเป็นระบบนำส่งยาที่มีกลไกการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาที่แม่นยำ DUROS® จึงเป็นยาฝังชนิดที่เหมาะสมสำหรับนำส่งยาที่มีความแรง (potent drug) ที่ต้องใช้เพื่อการรักษาต่อเนื่องเป็นเวลานานและต้องการ และมีค่าครึ่งชีวิตสั้น (short half-life) ผลิตภัณฑ์ DUROS® ตัวแรกที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (US-FDA) ในปี 2000 คือ Viadur® ส่วนประกอบของ DUROS® มีดังนี้ แท่งโลหะรูปทรงกระบอกอยู่ภายนอกทำจากไททานเนียมอัลลอยด์สำหรับเป็นที่เก็บสะสมตัวยา (reservoir) ปลายด้านหนึ่งของแท่งโลหะเป็นตัวกั้นผ่าน ทำหน้าที่ควบคุมอัตราการปลดปล่อยตัวยา (rate-controlling membrane) ตัวกั้นผ่านนี้ทำมาจากพอลิเมอร์คือ polyurethane ที่ออกแบบมาเป็นพิเศษ มีคุณสมบัติเป็นพอลิเมอร์ชนิดเลือกผ่าน (semipermeable polymer) ถัดไปจากตัวกั้นผ่านคือสารให้กำเนิดแรงดันออสโมติก (osmotic agent) ประกอบด้วยสารละลายหลักคือเกลือโซเดียมคลอไรด์ (NaCl) ร่วมกับสารช่วยทางเภสัชกรรมอื่น ๆ โดยมีลูกสูบชนิดยาง (elastomeric piston) ทำหน้าที่แยกสารให้กำเนิดแรงดันออสโมติก (osmotic agent) ออกจากตำรับยา (drug formulation) ที่บรรจุอยู่ในส่วนของที่เก็บสะสมตัวยา

(drug reservoir) ที่ปลายอีกด้านหนึ่งของแท่งโลหะที่เป็นทางออก (exit port หรือ orifice) ของตัวยา ที่ปลายทางออกสามารถออกแบบให้มีลักษณะต่างๆ ได้ เช่น เป็นท่อตรง (straight channel) หรือเป็นท่อที่มีรูปร่างซับซ้อน (complicated design) ขึ้นอยู่กับการไหลของตัวยา (rheology) การแพร่กลับของตัวยา (back diffusion) การขยายตัวของความร้อน (thermal expansion) และเภสัชพลศาสตร์ของตัวยา (pharmacodynamics) ระบบนี้ออกแบบมาสำหรับฝังใต้ผิวหนัง มีขนาดอยู่ในช่วง 10x44 มิลลิเมตร ถึง 4x44 มิลลิเมตร หรือเล็กกว่า DUROS<sup>®</sup> system เป็นระบบนำส่งยาด้วยอัตราคงที่ (ก)

แบบไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของยา (zero-order delivery) ที่มีความแม่นยำ โดยมากจะพบเทคโนโลยีนี้เฉพาะในเครื่องกลชนิดใช้ไฟฟ้าที่มีขนาดใหญ่และมีความซับซ้อนเท่านั้น ระบบ DUROS<sup>®</sup> system เป็นยาฝังที่มีขนาดเล็กจึงเหมาะสมสำหรับใช้เป็นระบบนำส่งยาที่มีความแรง (potent drug) รวมถึงสารชีวโมเลกุลที่ต้องการความแม่นยำในการควบคุมอัตราการนำส่งยา ทำให้สะดวกและเป็นที่ยอมรับของผู้ป่วย เมื่อต้องการหยุดยาสามารถทำได้ง่ายโดยการนำยาฝังออกในกรณีที่จำเป็น ตัวอย่างรูปแบบยาที่อยู่ในท้องตลาดได้แก่



(ข)



รูปที่ 1 ภาพจำลองส่วนประกอบภายในของระบบ (ก) DUROS<sup>®</sup> system และ (ข) DUROS<sup>®</sup> Site-specific drug delivery (DUROS<sup>®</sup> system) และ Catheterized DUROS<sup>®</sup> (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง (DURECT Corporation, 2015a))

**Viadur (Leuprolide acetate implant)** เป็นระบบนำส่ง GnRH analog leuprolide ที่ออกฤทธิ์นาน 365 วัน สำหรับบรรเทาอาการปวดจากโรคมะเร็งต่อมลูกหมาก (Prostate cancer) (Rohloff, 2008) เป็นยาฝังระบบออสโมติกปั๊ม (Osmotic pump, DUROS<sup>®</sup>) (Durect, Alza) ตัวยาคือ leuprolide acetate

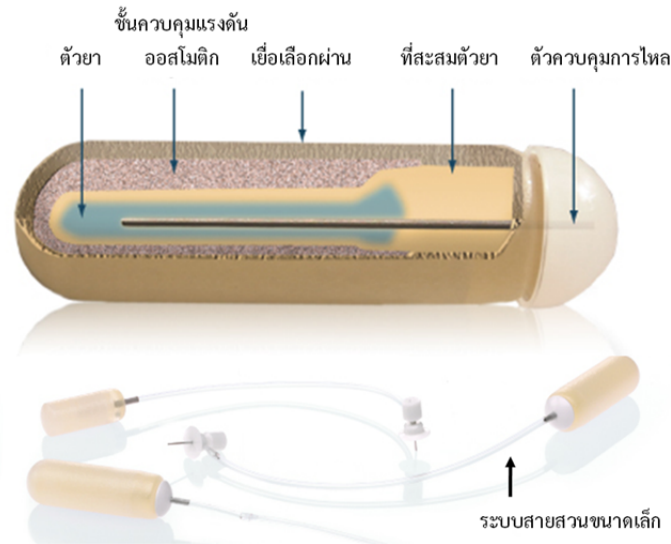
**Chronogesic<sup>®</sup> (Sufentanil) Pain Therapy System** สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการปวดเรื้อรัง โดยบริษัท DURECT

Corporation ได้นำเสนอเทคโนโลยี DUROS<sup>®</sup> เพื่อนำส่งยา Sufentanil กลุ่ม opioid ในขนาดยาที่เฉพาะสำหรับให้ผลการรักษานาน 3 เดือน ยา Sufentanil มีความแรงมากกว่า Morphine 500 เท่า มีขนาด 4x44 มิลลิเมตร กักเก็บยา 155 ไมโครลิตร

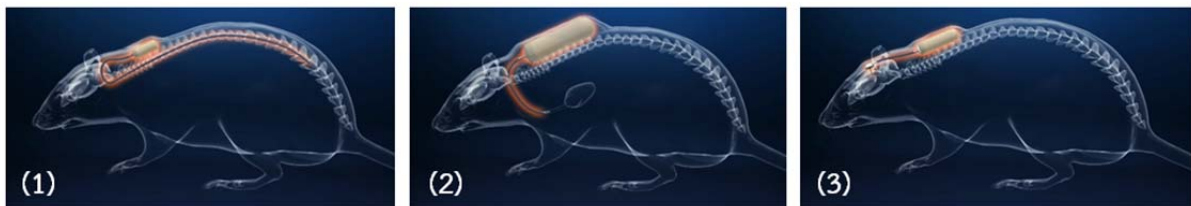
**Omega DUROS<sup>®</sup> (Omega Interferon)** เป็นระบบนำส่ง protein omega interferon เพื่อรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี (Hepatitis C viral infection) สำหรับให้

ผลการรักษานาน 3 เดือน โดยใช้ประโยชน์จาก non-aqueous formulation ผลิตโดยบริษัท Intercia Therapeutic, Inc. ข้อดีของ Omega DUROS<sup>®</sup> คือ ช่วยลดความจำเป็นในการฉีดยาทุก (ก)

สัปดาห์ ช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ลดอาการข้างเคียง และลดอัตราการเจริญเติบโตของไวรัส (Gorbakov, 2005; Intarcia Therapeutics, 2015; Mark, 2003)



(ข)



รูปที่ 2 (ก) แบบจำลองส่วนประกอบภายในของระบบ Alzet<sup>®</sup> Osmotic Pump (เทคโนโลยีของ DUREST Corporation) และ (ข) แบบจำลองการนำส่งยาชนิดเฉพาะที่แบบเจาะจงในหนู rat ด้วย Alzet<sup>®</sup> Osmotic Pump (1) การนำส่งยาเข้าสู่ไขสันหลัง (2) การนำส่งยาเข้าสู่หัวใจ (3) การนำส่งยาเข้าสู่สมอง (ดัดแปลงจากวิดีโอของ Alzet<sup>®</sup>) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง (DURECT Corporation, 2015b))

**2.2 DUROS<sup>®</sup> ชนิดนำส่งยาแบบเฉพาะที่แบบเจาะจง (Site-specific drug delivery)** เป็นยาฝังชนิดปราศจากเชื้อ (sterile) ที่ไม่ย่อยสลาย (nonerodible) มีลักษณะคล้ายเข็มขนาดเล็ก ที่ปลายทางออกด้านหนึ่งต่อกับสายสวนขนาดเล็ก (miniaturized catheter) ขับเคลื่อนโดยแรงดันออสโมติก เป็นระบบนำส่งยาไปยังบริเวณเป้าหมายโดยตรงที่มีประสิทธิภาพ เหมาะสำหรับยาที่มีขนาดยาน้อย ที่ออกฤทธิ์แบบจำเพาะ และสามารถลดอาการข้างเคียงของยาได้จริง การทดสอบระบบสายสวนขนาดเล็ก (miniaturized catheter system) โดยบริษัท DURECT Corporation (รูปที่ 1ข) ในสัตว์ทดลอง พบว่ามีความปลอดภัย ในการนำส่งยาไปยังก้านสมอง ระบบนำส่งยานี้สามารถนำส่งยาแบบเฉพาะที่ เหมาะกับ

ยาที่มีความแรงและต้องการความแม่นยำในการควบคุมอัตราการนำส่งยา คาดหวังว่าในอนาคตจะสามารถประยุกต์ใช้ระบบ DUROS<sup>®</sup> เพื่อส่งยาไปยังบริเวณเป้าหมายโดยตรงได้ เช่น รักษาอาการปวด รักษาโรคหัวใจ หรือนำส่งยาเคมีบำบัดเพื่อรักษาโรคมะเร็ง ตัวอย่างรูปแบบยานี้ ได้แก่

#### **DUROS<sup>®</sup> Intrathecal Opioid Delivery System**

เป็นระบบนำส่งยาชนิดฉีดเข้าสู่ช่องเยื่อหุ้มไขสันหลังโดยตรง ใช้สำหรับรักษาอาการปวดเรื้อรัง จัดเป็นระบบนำส่งยาชนิดเฉพาะที่แบบเจาะจงที่มีประสิทธิภาพ ใช้ขนาดยา opioid เล็กน้อยแต่สามารถบรรเทาอาการปวดได้ บริษัท DURECT Corporation ได้ออกแบบยาฝังชนิดนี้ สำหรับฝังที่บริเวณใต้ผิวหนังใกล้กับบริเวณที่ต้องการให้ออกฤทธิ์ โดยติดสายสวน

หรือท่อขนาดเล็กเข้าระบบ DUROS<sup>®</sup> และฝังเข้าใต้ผิวหนังของผู้ป่วยเยื่อหุ้มไขสันหลัง DUROS<sup>®</sup> Intrathecal Opioid Delivery System สามารถนำส่งยาได้นาน 3 เดือน ด้วยอัตรา 10-100 ไมโครกรัม/ชั่วโมง (Wright, 2003a)

**DUROS<sup>®</sup> Delivery into the Brainstem** เป็นระบบนำส่งยาชนิดเข้าสู่ก้านสมอง ใช้สำหรับรักษาเนื้องอกที่สมองหรือก้านสมอง การรักษาเนื้องอกที่สมองมีการตอบสนองที่ดีต่อการรักษาแบบเฉพาะที่ (Weingaart, 2000) ดังนั้น ยาฝังชนิดนี้จึงเป็นทางเลือกใหม่สำหรับการรักษาเนื้องอกที่สมอง (Storm, 2003; Strege, 2004)

**2.3 Alzet<sup>®</sup> Osmotic Pump ชนิดนำส่งยาแบบเฉพาะที่แบบเจาะจง (Site-specific drug delivery)** เป็นยาฝังชนิดปราศจากเชื้อที่ไม่ย่อยสลาย มีลักษณะคล้ายแคปซูล (มีทั้งหมด 3 ขนาด) Alzet<sup>®</sup> และ DUROS<sup>®</sup> อาศัยเทคโนโลยีแรงดันออสโมติกปั๊มในการนำส่งยาเหมือนกัน ต่างกันที่ลักษณะภายนอกคือ DUROS<sup>®</sup> มีรูปร่างคล้ายเข็มขนาดเล็ก ส่วน Alzet<sup>®</sup> มีรูปร่างเป็นคล้ายแคปซูล และที่ปลายทางออกของทั้งคู่จะมีสายสวนขนาดเล็กต่ออยู่สำหรับนำส่งยาเฉพาะที่ (รูปที่ 2)

**3. ยาฝังชนิด Depot (Depot systems)** เป็นยาฝังชนิดที่มีคุณสมบัติคล้ายคลังยา (Depot) เนื่องจากเป็นแหล่งของตัวยาปริมาณมากที่มีไว้สำหรับกระจายไปสู่บริเวณต่าง ๆ ของร่างกาย โดยทั่วไปยาฝังชนิด Depot ประกอบด้วย (1) พอลิเมอร์ชนิดย่อยสลายได้ (2) ตัวทำละลาย และ (3) อนุภาคตัวยาสำคัญ เมื่อฉีด Depot เข้าสู่ชั้นใต้ผิวหนัง น้ำหรือของเหลวในร่างกายจะแพร่เข้าสู่ภายในระบบ ขณะเดียวกันตัวยาที่อยู่ใน Depot จะปลดปล่อยออกมาด้วยกระบวนการแพร่ (diffusion) เมื่อตัวยาถูกปลดปล่อยจนหมด พอลิเมอร์จะค่อย ๆ ถูกย่อยสลายไป รูปแบบยาที่มีในปัจจุบัน ได้แก่ สารละลายยาฉีดมาตรฐาน ไมโครสเฟียร์ และสูตรตำรับ Depot อื่น ๆ โดยรูปแบบไมโครสเฟียร์และสูตรตำรับ Depot อื่น ๆ จะสามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาแบบออกฤทธิ์เนิ่นได้จึงมีข้อดีกว่าสารละลายยาฉีดมาตรฐาน โดยทั่วไป สารละลาย Depot มีแนวโน้มว่าจะเตรียมได้ง่ายกว่ารูปแบบไมโครสเฟียร์ ซึ่งมีความซับซ้อนในกระบวนการเตรียม เทคโนโลยี Depot นิยมใช้ตัวทำละลายที่เข้าได้กับร่างกายที่เข้ากับน้ำได้น้อย จึงช่วยควบคุมการปลดปล่อยตัวยาตอนเริ่มแรกได้ (Wright, 2003) ข้อดีของยาฝังชนิด Depot คือ ได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วย สะดวกในการใช้งาน ระดับยาคงที่ และยังมีฤทธิ์ในการรักษาแม้ว่าจะหยุดยาตัวอย่างเทคโนโลยียาฝังชนิด Depot ได้แก่ Alzamer<sup>®</sup> Depot<sup>™</sup>, Atrigel<sup>®</sup> system, ReGel<sup>®</sup> depot

**3.1 เทคโนโลยี Alzamer<sup>®</sup> Depot<sup>™</sup> Bioerodible Polymer** เป็นยาฉีดประเภทปรับเปลี่ยนการปลดปล่อยชนิดของเหลวที่ออกแบบมาเพื่อนำส่งยาแบบออกฤทธิ์เนิ่นของสารที่มีฤทธิ์ในการรักษา โปรตีน เปปไทด์ สารชีวโมเลกุล และสารที่มีโมเลกุลขนาดเล็ก เพื่อให้ออกฤทธิ์ได้ 1 เดือน มีคุณสมบัติปลดปล่อยตัวยาตอนเริ่มแรกน้อย (minimal initial drug burst) และเป็นรูปแบบยาที่สีกกร่อนได้ในร่างกาย เทคโนโลยี Alzamer<sup>®</sup> Depot<sup>™</sup> ประกอบด้วยพอลิเมอร์ชนิดย่อยสลายได้คือ poly-lactic glycolic acid (PLGA) และตัวทำละลายคือ Benzyl benzoate และอนุภาคตัวยาสำคัญ โดยอนุภาคตัวยาสำคัญจะแยกอยู่ในสารผสมระหว่างพอลิเมอร์/ตัวทำละลายที่ไม่ละลายน้ำ เพื่อป้องกันตัวยาไม่ให้สัมผัสกับน้ำ ทำให้ตัวยามีความคงตัวดีขึ้น ควบคุมการปลดปล่อยตัวยาโดยการปรับ (1) ขนาดยาเริ่มต้น (varying the initial formulation) (2) ปริมาณยาที่บรรจุ (drug loading) หรือ (3) ปริมาณที่ฉีด (injection volume)

**3.2 เทคโนโลยี Atrigel<sup>®</sup> system** เป็นยาฉีดประเภทปรับเปลี่ยนการปลดปล่อยชนิด Depot ที่พัฒนาขึ้นโดย Dunn และคณะ ระบบนำส่งของ Atrigel<sup>®</sup> ประกอบด้วย พอลิเมอร์ชนิดย่อยสลายได้ (biodegradable polymer) ละลายในตัวพาชนิดเข้ากันได้กับร่างกาย (biocompatible carrier) และกักเก็บตัวยาสำคัญไว้ภายในระบบ จากนั้นฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือบริเวณที่ต้องการให้ออกฤทธิ์ ภายหลังจากเข้าสู่ร่างกายและสัมผัสกับของเหลวภายในร่างกาย พอลิเมอร์จะจับตัวเป็นก้อนหรือแข็งตัว และกักเก็บยาไว้ภายในระบบ Depot ที่ขณะนั้นเปลี่ยนเป็นยาฝังชนิดของแข็ง (solid implants) แล้วค่อย ๆ ปลดปล่อยตัวยาออกมา (Dadey, 2008) พอลิเมอร์ชนิดย่อยสลายได้ (biodegradable polymer) ที่นิยมใช้ในระบบนำส่งของ Atrigel<sup>®</sup> ได้แก่ polyhydroxyacids, polyanhydrides, poly(DL-lactide), poly(lactide-co-glycolide) เป็นต้น โดยมากพอลิเมอร์ในกลุ่มนี้จะเป็นพอลิเมอร์สายเส้นตรงของ polyester ที่จะย่อยสลายที่ตำแหน่ง ester bond ด้วยกระบวนการ hydrolysis ตัวพาชนิดเข้ากันได้กับร่างกาย (biocompatible carrier) ที่นิยมใช้ ได้แก่ N-methyl-2-pyrrolidinone (NMP), triacetin, low-molecular weight polyethylene glycol, propylene carbonate, benzyl alcohol เป็นต้น โดยตัวพาเหล่านี้ได้จดสิทธิบัตร (patent) รับรองเป็นที่เรียบร้อยแล้วสามารถใช้เป็น biocompatible carrier ได้ ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่มีในท้องตลาดและได้รับการรับรองจาก US-FDA ได้แก่ ผลิตภัณฑ์ทันตกรรม (เช่น Atridox<sup>®</sup>

Atrisorb<sup>®</sup>, Atrisorb<sup>®</sup>-D) และเภสัชภัณฑ์ (เช่น Eligard<sup>®</sup> 7.5 mg, Eligard<sup>®</sup> 22.5 mg, Eligard<sup>®</sup> 30 mg, Eligard<sup>®</sup> 45 mg)

**3.3 เทคโนโลยี ReGel<sup>®</sup> depot** เป็นระบบที่พัฒนาขึ้นโดยบริษัท MacroMed, Inc. ภายใต้ชื่อการค้า ReGel<sup>®</sup> ออกแบบมาให้มีคุณสมบัติเฉพาะตัว คือ สามารถก่อเจลได้แบบผันกลับได้เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ (unique reversible thermal gelation properties) จากสารละลายเปลี่ยนเป็นเจล ของ Poloxamer (sol $\leftrightarrow$ gel) ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่ออกแบบพิเศษให้มีความสมดุลของส่วนที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำ คือ ส่วนที่ชอบน้ำจะทำให้พอลิเมอร์ไหลได้ดีเหมือนสารละลาย (free-flowing, sol) ที่อุณหภูมิห้องหรือต่ำกว่า และส่วนที่ไม่ชอบน้ำจะทำให้พอลิเมอร์เปลี่ยนเป็นเจลชนิดไม่ละลายน้ำ แต่สีกกร่อนได้ในร่างกาย (insoluble, bioerodible gel) ที่อุณหภูมิสูงกว่าหรือเท่ากับอุณหภูมิ ก่อนฉีดพอลิเมอร์จะไหลได้ดีเหมือนสารละลาย (free-flowing, sol) ที่อุณหภูมิต่ำกว่าอุณหภูมิก่อเจล (gelation temperature) มีความหนืด <1 poise (น้ำมีความหนืดเท่ากับ 0.01 poise) การเปลี่ยนสถานะระหว่างสารละลายและเจล (sol $\leftrightarrow$ gel) จะไม่มีการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางเคมีใด ๆ เป็นการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพเท่านั้น และเจลสามารถเปลี่ยนกลับเป็นสารละลายได้เมื่ออุณหภูมิลดลงต่ำกว่าอุณหภูมิก่อเจล กลไกการปลดปล่อยตัวยาจาก ReGel<sup>®</sup> depot เป็นแบบการแพร่ (diffusion) และการสึกกร่อน (erosion) ของ depot ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่ใช้เทคโนโลยี ReGel<sup>®</sup> ได้แก่ ReGel/pGH (Porcine Growth Hormone), ReGel/insulin (Zn-insulin), Cytoryn<sup>™</sup> (Interleukin 2), OncoGel<sup>™</sup> เป็นต้น (Rathi and Fowers, 2008) ในปี 2009 Elstad และ Fowers ได้ศึกษาเกี่ยวกับ OncoGel<sup>™</sup> ซึ่งเป็นรูปแบบควบคุมการปลดปล่อยยา Paclitaxel แบบ ReGel<sup>®</sup> depot ว่าเป็นทางเลือกที่น่าสนใจสำหรับการรักษามะเร็งหลอดอาหาร (esophageal carcinoma) และเนื้องอกที่สมอง (brain tumor) เนื่องจากมีประสิทธิภาพดีในการรักษาโดยใช้เป็นยาเดี่ยว (stand-alone treatment) และเสริมประสิทธิภาพ ในการรักษาของยาต้านมะเร็งที่ให้ร่วมกันด้วย (synergistic activity in combination therapies) (Elstad and Fowers, 2009)

**3.4 เทคโนโลยี SABER<sup>™</sup>** หรือ Sucrose acetate isobutylrate extended-release (SABER) เป็นระบบนำส่งยาที่ย่อยสลายได้ในร่างกาย (biodegradable) ชนิดที่ก่อตัวเอง (*in situ* forming depot) เพื่อควบคุมการปลดปล่อยตัวยาโมเลกุลขนาดเล็ก เปปไทด์ และสารชีวโมเลกุล SABER ประกอบด้วย

ตัวพาสชนิดของเหลวชนิดที่มีความหนืดสูง สามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาได้นานหลายวันถึงหลายสัปดาห์ ของเหลวชนิดที่มีความหนืดสูงที่ใช้เป็นตัวพาที่นำมาใช้กับระบบ SABER ชนิดแรกคือ sucrose acetate isobutylrate (SAIB) ในปัจจุบันยังไม่ได้รับการรับรองให้ใช้ทางยา แต่อนุญาตให้ใช้เป็นสารปรุงแต่งอาหารในกว่า 40 ประเทศ การเตรียมสามารถทำได้โดยผสม SAIB กับตัวทำละลายที่เหมาะสมและกระจายตัวยาสำคัญลงในสารผสมระหว่าง SAIB กับตัวทำละลาย หลังจากฉีดเข้าร่างกายตัวทำละลายจะแพร่ออกจากกระบอกอย่างรวดเร็ว ทำให้ระบบมีความหนืดและก่อตัวเป็น depot ของ SAIB กับตัวยา ข้อดีเทคโนโลยี SABER<sup>™</sup> คือสามารถกักเก็บยาได้มากถึง 30-40 เปอร์เซ็นต์ ระบบ SABER สามารถใช้รักษาแบบทั่วร่างกาย (systemic therapy) โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) หรือการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (IM) หรือใช้ทางเฉพาะที่ โดยการบริหารยาที่บริเวณที่ต้องการให้ออกฤทธิ์ (site of action)

## บทสรุป

รูปแบบยาฝังมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน โดยเหตุผลหลักของการพัฒนายาฝังรูปแบบใหม่คือ เพื่อลดความถี่ของการบริหารยา เพื่อให้การรักษาเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ เพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยา และเพิ่มความคงตัวของยาที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้น การปรับเปลี่ยนการปลดปล่อยตัวยารูปแบบยาฝังจะมีผลโดยตรงต่อการดูดซึมยา การกระจายยา กระบวนการเผาผลาญ และการกำจัดยาออกจากร่างกาย ทำให้มีคุณสมบัติที่ดีขึ้นและเหมาะสมสำหรับการรักษาอาการทางคลินิกของผู้ป่วยมากขึ้น เนื่องจากช่วยให้การบริหารตัวยามีประสิทธิภาพมากขึ้น จนเป็นที่ยอมรับและได้รับความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยมากขึ้น อย่างไรก็ตาม การพัฒนารูปแบบยาฝังอย่างเหมาะสมนักวิจัยควรคำนึงถึงปัจจัยดังต่อไปนี้ คุณสมบัติทางเคมีกายภาพของตัวยา เกสขวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์ของตัวยา และข้อบ่งใช้ในการรักษาโรค เพื่อให้ประสบความสำเร็จในการพัฒนารูปแบบยาฝังประเภทปรับเปลี่ยนการปลดปล่อยตัวยา

## References

- Craig PH, Williams JA, Davis KW, Magoun AD, Levy AJ, Bogdansky S, et al., A biologic comparison of polyglactin 910 and polyglycolic acid synthetic absorbable sutures. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 141(1): 1-10.

- Cutright DE, Beasley JD, 3rd, Perez B, Histologic comparison of polylactic and polyglycolic acid sutures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1971; 32(1): 165-173.
- Dadey EJ, The Atrigel<sup>®</sup> Drug Delivery System, in *Modified-Release Drug Delivery Technology*, Rathbone MJ, Hadgraft J, Roberts MS, Lane ME, ed. 2008, Informa Healthcare USA Inc.: New York. p. 183-189.
- Duma TJ, Akers MJ, Parenteral Drug Administration: Routes, Precautions, Problems, and Complications, in *Pharmaceutical Dosage Form: Parenteral Medications*, Avis KE, Lachman L, Lieberman HA, ed. 1984, New York: Marcel Dekker, Inc. p. 13-45.
- DURECT Corporation. *The Duros Technology*. 2015a [cited Mar 25, 2015]; Available from: [http://www.durect.com/wt/durect/page\\_name/duros](http://www.durect.com/wt/durect/page_name/duros).
- DURECT Corporation. *ALZET<sup>®</sup> Osmotic Pumps: small, infusion pumps for continuous dosing of unrestrained laboratory animals*. 2015b [cited Mar 25, 2015]; Available from: <http://www.alzet.com/>.
- Elstad NL, Fowers KD, OncoGel (ReGel/paclitaxel) — Clinical applications for a novel paclitaxel delivery system. *Adv Drug Deliv Rev* 2009; 61(10): 785-794.
- Folkman J, Long DM, The use of silicone rubber as a carrier for prolonged drug therapy. *J Surg Res* 1964; 4: 139-142.
- Folkman J, Long DM, Jr., Rosenbaum R, Silicone rubber: a new diffusion property useful for general anesthesia. *Science* 1966; 154(3745): 148-149.
- Fung LK, Theoretical and experimental pharmacokinetics of polymer delivery of 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) in a rat brain model, in *Chemical Engineering*, ed. 1996, The Johns Hopkins University: Baltimore.
- Fung LK, Saltzman WM, Polymeric implants for cancer chemotherapy. *Adv Drug Deliv Rev* 1997; 26(2-3): 209-230.
- Gombotz WR, Pettit DK, Biodegradable Polymers for Protein and Peptide Drug Delivery. *Bioconjugate Chem* 1995; 6(4): 332-351.
- Gorbakov V, editor Interim results from a Phase 2 study of Omega Interferon in HCV. In: *Proceeding of the 56th Annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases*; 2005; San Francisco, CA.
- Intarcia Therapeutics. *Phase 1b study of Omega DUROS<sup>®</sup> in patients with chronic hepatitis C who relapsed after prior treatment*. 2015 March 12, 2015 [cited March 17, 2015]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00519792>.
- Lane ME, Okumu FW, Balasubramanian P, Injections and Implants, in *Modified-Release Drug Delivery Technology*, Rathbone MJ, Hadgraft J, Roberts MS, Lane ME, ed. 2008, Informa Healthcare USA Inc.: New York. p. 123-131.
- Mark L, Luteinizing hormone-release hormone agonists in the treatment of men with prostate cancer: timing, alternatives, and the 1-year implant. *Urology* 2003; 62(6 (Suppl. 1)): 36-42.
- Okada H, Toguchi H, Biodegradable Microspheres in Drug Delivery. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1995; 12(1): 1-99.
- Prasertsilapa W. *Targeted Therapy*. 2015 [cited; Available from: [http://www.gpo.or.th/rdi1/html/targeted\\_therapy.html](http://www.gpo.or.th/rdi1/html/targeted_therapy.html)].
- Rathi RC, Fowers KD, ReGel Depot Technology, in *Modified-Release Drug Delivery Technology*, Rathbone MJ, Hadgraft J, Roberts MS, Lane ME, ed. 2008, Informa Healthcare USA Inc.: New York. p. 171-181.
- Rohloff C, Alessi T, Yang B, Dahms J, Carr J, Lautenbach S, DUROS technology delivers peptides and proteins at consistent rate continuously for 3 to 12 months. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2(3): 461-467.
- Sivin I, Risks and benefits, advantages and disadvantages of levonorgestrel-releasing contraceptive implants. *Drug Saf* 2003; 25(5): 303-335.
- Storm P, Clatterbuck R, Liu Y, Johnson R, Gillis E, Guarnieri M, et al., A surgical technique for safely placing a drug delivery catheter into the pons of primates: preliminary results of carboplatin infusion. *Neurosurgery* 2003; 52(5): 1169-1176.

- Strege R, Liu Y, Kiely A, Johnson R, Gillis E, Storm P, et al., Toxicity and cerebrospinal fluid levels of carboplatin chronically infused into the brainstem of a primate. *J Neurooncol* 2004; 67(3): 327-334.
- Weingaart J, Rhines L, Brem H, Intratumoral chemotherapy, in *Neuro-Oncology: The essentials*, Bernstein M, Berger M, ed. 2000, Thieme Medical Publishers, Inc.: New York. p. 240-248.
- Wright J, Johnson R, Yum S, DUROS<sup>®</sup> osmotic pharmaceutical systems for parenteral and site-directed therapy. *Drug Deliv Technol* 2003a; 3(1): 3-11.
- Wright JC, Bannister R, Chen G, Lucas C, Alzamer Depot Bioerodible Polymer Technology, in *Modified-Release Drug Delivery Technology*, Rathbone MJ, ed. 2003, Marcel Dekker, Inc: New York. p. 639-646.
- Wright JC, Verity AN, Okumu FW, The SABER<sup>™</sup> Delivery System for Parenteral Administration, in *Modified-Release Drug Delivery Technology*, Rathbone MJ, Hadgraft J, Roberts MS, Lane ME, ed. 2008, Informa Healthcare USA Inc.: New York. p. 151-158.
- Wu MP, Tamada JA, Brem H, Langer R, *In vivo* versus *in vitro* degradation of controlled release polymers for intracranial surgical therapy. *J Biomed Mater Res* 1994; 28(3): 387-395.