

ไทโอเลตไคโตซาน: จากการสังเคราะห์ถึงพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือก สำหรับการนำส่งยาทางกระพุ้งแก้ม

วิภาดา สัมประสิทธิ์^{1*}, กชกร ศรีงคะศิริ², จิราพรรณ สิริวุฒิกัม²

¹ ภา.ต. (เทคโนโลยีเภสัชกรรม) ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต ปทุมธานี

² นักศึกษาเภสัชศาสตรบัณฑิต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต ปทุมธานี

* ติดต่อผู้พิมพ์: วิภาดา สัมประสิทธิ์ ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต อ.เมือง จ.ปทุมธานี 12000

E-mail: swipada@hotmail.com

บทคัดย่อ

ไทโอเลตไคโตซาน: จากการสังเคราะห์ถึงพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกสำหรับการนำส่งยาทางกระพุ้งแก้ม

วิภาดา สัมประสิทธิ์^{1*}, กชกร ศรีงคะศิริ², จิราพรรณ สิริวุฒิกัม²

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2559; 12(4) : 1-13

รับบทความ : 25 เมษายน 2559

ตอบรับ : 28 กันยายน 2559

ในปัจจุบันพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกสำหรับการนำส่งยาทางกระพุ้งแก้มได้รับความสนใจ ไคโตซานเป็นพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกชนิดหนึ่งที่ได้มาจากธรรมชาติ หมูอะมิโนที่มีประจุบวกของไคโตซานเกิดแรงไฟฟ้าสถิตกับส่วนที่เป็นประจุลบของชั้นเยื่อเมือก ทำให้ไคโตซานยึดติดเยื่อเมือกได้ อย่างไรก็ตาม แรงดังกล่าวยึดติดกับเยื่อเมือกไม่แข็งแรงและไม่จำเพาะเจาะจง จึงมีการพัฒนาอนุพันธ์ของไคโตซานให้มีคุณสมบัติการยึดติดเยื่อเมือกดีขึ้น ไทโอเลตไคโตซานเป็นไคโตซานที่มีการเติมหมู่ไทออล (-SH) ลงในสายพอลิเมอร์ หมูอะมิโนของไคโตซานและสารที่มีหมู่ไทออล เช่น กรดไฮดรอกซีลาลิก ซีสเทอีน กลูตาไรโอน และ 2-ไอมิโนไทโอแลน สร้างพันธะเอไมด์หรืออะมิไนด์ได้ ไทโอเลตไคโตซาน เช่น ไคโตซาน-ซีสเทอีน คอนจูเกต ไคโตซาน-กรดไฮดรอกซีลาลิก ไคโตซาน-ไฮดรอกซีลาลามิดีน และไคโตซาน-4-ไฮดรอกซี-บิวทิลลาลามิดีน หมู่ไทออลนี้สามารถเกิดพันธะไดซัลไฟด์หรือพันธะโควาเลนต์กับกรดอะมิโนซีสเทอีนที่เป็นองค์ประกอบในเยื่อเมือก ซึ่งแข็งแรงมากกว่าแรงไฟฟ้าสถิตที่เกิดขึ้นกับไคโตซาน ทำให้ไทโอเลตไคโตซานสามารถยึดติดเยื่อเมือกได้ดีขึ้น ไทโอเลตไคโตซานที่สังเคราะห์ได้มีแรงและเวลาในการยึดติดเยื่อเมือกมากกว่าไคโตซาน พบว่ามีการนำไทโอเลตไคโตซานมาใช้และพัฒนาเป็นรูปแบบเภสัชภัณฑ์ต่างๆ เช่น แผ่นฟิล์ม ซีโรเจล และยาเม็ด เพื่อนำส่งยาทางกระพุ้งแก้ม เภสัชภัณฑ์นี้สามารถนำส่งยาเพื่อให้ออกฤทธิ์เฉพาะที่และทั่วร่างกาย บทความนี้กล่าวถึงไทโอเลตไคโตซานในเรื่องการสังเคราะห์และการนำมาประยุกต์ใช้สำหรับการนำส่งยาทางกระพุ้งแก้ม

คำสำคัญ: ไทโอเลตไคโตซาน, พอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือก, การนำส่งยาทางกระพุ้งแก้ม

Thiolated chitosan: From synthesis to mucoadhesive polymers for buccal drug delivery

Wipada Samprasit^{1*}, Kotchakorn Sarangkasiri², Jiraphun Siriutthirak²

¹ Ph.D. (Pharmaceutical Technology) Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Rangsit University, Pathum Thani

² Undergraduate student, Faculty of Pharmacy, Rangsit University, Pathum Thani

* **Corresponding author:** Wipada Samprasit, Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Rangsit University,
Pathum Thani 12000, E-mail: swipada@hotmail.com

Abstract

Thiolated chitosan: From synthesis to mucoadhesive polymers for buccal drug delivery

Wipada Samprasit^{1*}, Kotchakorn Sarangkasiri², Jiraphun Siriutthirak²

IJPS, 2016; 12(4) : 1-13

Received : 25 April 2016

Accepted : 28 September 2016

Recently, mucoadhesive polymer for buccal drug delivery has been interest. Chitosan is one of natural mucoadhesive polymer containing positive amino groups which interact with anionic substructures in mucus layer to form electrostatic mucoadhesive interaction. However, the efficiency of such mucoadhesion is limited by weak and non-specific interaction. Thus, the chitosan derivatives have been synthesized to enhance mucoadhesive property. Thiolated chitosan is chitosan polymer, having thiol (-SH) bearing side chains. The amino groups of chitosan and the thiol bearing compounds such as thioglycolic acid, cysteine, glutathione and 2-iminothiolane form the amide or amidine bond, leading to the formation of thiolated chitosan. Various thiolated chitosan are synthesized such as chitosan-cysteine conjugate, chitosan-thioglycolic acid, chitosan-thioethylamidine and chitosan-4-thio-butylamidine. The thiol groups of thiolated chitosan can form disulfide bonds or covalent bonds with cysteine-rich subdomains of mucus glycoproteins and hence the improvement of chemical interactions. The mucoadhesive force and time of thiolated chitosan are higher than unmodified chitosan. Thiolated chitosan has been used as mucoadhesive polymer to develop films, xerogels and tablets for buccal drug delivery. The thiolated chitosan formulation can be used for both local and systemic drug delivery. The article reviews the information of thiolated chitosan regarding the synthesis and their application for buccal drug delivery.

Keywords: thiolated chitosan, mucoadhesive polymer, buccal drug delivery

บทนำ

เยื่อบุกระพุ้งแก้มเป็นบริเวณที่น่าสนใจสำหรับการนำส่งยาเพื่อให้ออกฤทธิ์เฉพาะที่หรือดูดซึมผ่านกระพุ้งแก้มเพื่อออกฤทธิ์แบบทั่วร่างกาย โดยมีข้อดี คือ สามารถหลีกเลี่ยงการทำลายยาจากน้ำย่อยในทางเดินอาหารและกระบวนการเมแทบอลิซึมที่

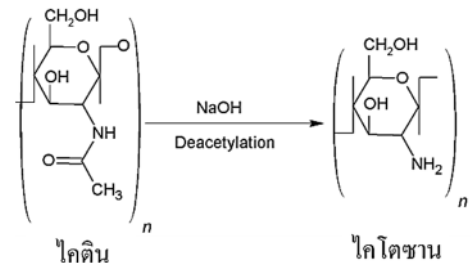
ตับ (first-pass metabolism) ทำให้มีอัตราสารเข้าระบบชีวภาพของยาเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามการนำส่งยาช่องทางนี้มีข้อจำกัดบางประการ คือ มีเวลาในการคงอยู่ของเภสัชภัณฑ์สั้น เนื่องจากการเคลื่อนไหวในช่องปากและการกลืน ดังนั้นจึงมีการออกแบบ

รูปแบบยาติดติดเยื่อเมือก (mucoadhesive dosage forms) และการยึดติดกระพุ้งแก้ม ได้แก่ ยาเม็ด และแผ่นฟิล์ม เพื่อให้การคงอยู่ของเภสัชภัณฑ์ยาวนานขึ้น

เยื่อเมือก (mucus) เป็นองค์ประกอบสำคัญของเยื่อบุกระพุ้งแก้มที่ต้องคำนึงถึงในการพัฒนารูปแบบยาติดติดเยื่อเมือก เยื่อเมือกมีลักษณะคล้ายชั้นเจลหนา 4 ถึง 300 ไมโครเมตร และมีมิวซิน (mucin) เป็นองค์ประกอบหลัก มิวซินเป็นไกลโคโปรตีนที่มีคุณสมบัติชอบน้ำ ประกอบไปด้วยคาร์โบไฮเดรต ร้อยละ 70-80 โปรตีน ร้อยละ 12-25 และซัลเฟต เอสเทอร์ ประมาณร้อยละ 5 ในสภาวะช่องปากมี pH ประมาณ 6.2-7.4 จะเกิดประจุลบของกรดไซอะลิก (sialic acid) และซัลเฟต (sulfate) ทำให้มิวซินมีประจุลบ (Russo *et al.*, 2016; Sudhakar *et al.*, 2006) รูปแบบยาที่ได้ต้องมีคุณสมบัติยึดติดเยื่อเมือกและมิวซินของกระพุ้งแก้มดี พอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือก (mucoadhesive polymer) จึงเป็นองค์ประกอบสำคัญและจำเป็นในตำรับ เมื่อพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกอยู่ในช่องปากจะสัมผัสกับน้ำลายจนกระทั่งเปื่อยและพองตัวเข้าไปในชั้นเยื่อเมือก จากนั้นเกิดพันธะทางเคมีในการยึดติดเยื่อเมือกและมิวซิน ได้แก่ พันธะโควาเลนต์ พันธะไฮโดรเจน พันธะไฮโดรเจน และแรงทางไฟฟ้าสถิต เป็นต้น (Russo *et al.*, 2016; Sudhakar *et al.*, 2006) กระบวนการดังกล่าวเรียกว่า การยึดติดเยื่อเมือก (Mucoadhesion) (Laffleur, 2014; Salamat-Miller *et al.*, 2005)

พอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกที่ดีควรมีคุณสมบัติในการแพร่ การเปื่อย และการพองตัวดี มีขนาดโมเลกุลเหมาะสมสามารถซึมผ่านชั้นเยื่อเมือก และมีหมู่ทางเคมีที่ใช้ในการยึดติดกับเยื่อเมือก รวมทั้งคงตัวได้ดีเมื่ออยู่ใน pH ของช่องปาก โดยไม่ก่อให้เกิดความเป็นพิษและการระคายเคืองในช่องปาก (Russo *et al.*, 2016; Sudhakar *et al.*, 2006) พอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกสามารถจำแนกได้เป็น 2 รุ่น ในรุ่นแรกจะเป็นพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติชอบน้ำ ได้แก่ โพลีอะคริเลต (polyacrylates) ไฮยาลูโรแนน (hyaluronan) ไคโตซาน (chitosan) อนุพันธ์ของเซลลูโลส (cellulose derivatives) อัลจิเนต (alginate) เพกทิน (pectin) และเจลาติน (gelatin) พอลิเมอร์ชนิดนี้ยึดติดกับเยื่อเมือกไม่จำเพาะเจาะจง และยึดติดในระยะเวลาสั้น เนื่องจากแรงที่ใช้ยึดติดเกิดจากพันธะที่ไม่ใช่พันธะโควาเลนต์ จึงมีการพัฒนาพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกรุ่นที่ 2 เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการยึดติดเยื่อเมือก เช่น การเกิดพันธะโควาเลนต์ในการยึดติดเยื่อเมือก และการเพิ่มคุณสมบัติความจำเพาะเจาะจงกับเนื้อเยื่อผิวบางตำแหน่งในการยึดติดเยื่อเมือก ตัวอย่างของพอลิเมอร์

กลุ่มนี้ ได้แก่ ไทโอเมอร์ (thiomer) และเลคติน (lectin) ในบทความนี้จะกล่าวถึงไทโอเมอร์ที่ได้จากการดัดแปลงโครงสร้างของไคโตซาน (chitosan) เพื่อนำมาใช้เป็นพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกสำหรับการนำส่งยาทางกระพุ้งแก้ม



รูปที่ 1 ปฏิกริยาการกำจัดหมู่อะซิลด้วยด่างของไคติน
(ดัดแปลงจาก Moussa *et al.*, 2011)

ไคโตซาน

ไคโตซานเป็นพอลิเมอร์ในกลุ่มพอลิแซ็กคาไรด์ (polysaccharide) ที่ได้จากปฏิกริยาการกำจัดหมู่อะซิลของไคติน (chitin) ซึ่งมาจากเปลือกของสิ่งมีชีวิตในกลุ่มครัสเตเชีย (crustacean) เช่น กุ้ง กั้ง ปู เป็นต้น ด้วยด่าง (alkaline deacetylation) ทำให้เป็นพอลิเมอร์ระหว่างกลูโคซามีน (glucosamine) และเอ็นเออะซิลกลูโคซามีน (N-acetylglucosamine) (รูปที่ 1) (Sreenivas and Pai, 2008) ในโครงสร้างของไคโตซานมีหมู่เอมิโน (-NH₂) และไฮดรอกซิล (-OH) เมื่อหมู่เอมิโนได้รับโปรตอนเกิดเป็นประจุบวก (-NH₃⁺) สามารถเกิดแรงไฟฟ้าสถิตกับส่วนที่เป็นประจุลบของมิวซินทำให้ไคโตซานยึดติดเยื่อเมือกได้ หากอยู่ในสภาวะที่ไม่แตกตัวการยึดติดเยื่อเมือกจะเกิดจากพันธะไฮโดรเจนระหว่างหมู่เอมิโนและไฮดรอกซิลของไคโตซานกับมิวซิน และแรงไฮโดรโฟบิก (hydrophobic interaction) (Sogias *et al.*, 2008) นอกจากนี้ยังพบว่าการยึดติดเยื่อเมือกของไคโตซานขึ้นอยู่กับน้ำหนักโมเลกุล ประจุ และ ปริมาณกำจัดหมู่อะซิล (degree of acetylation) ของไคโตซาน (Russo *et al.*, 2016)

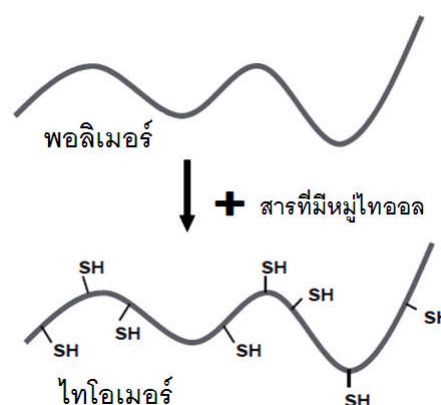
ในทางเภสัชกรรมมีการนำไคโตซานมาใช้ในการนำส่งยาเพื่อควบคุมการปลดปล่อยยา เช่น ยาเม็ด ยาเจล รวมทั้งการพัฒนารูปแบบยาติดติดเยื่อเมือก เนื่องจากไคโตซานเป็นสารจากธรรมชาติมีความเป็นพิษต่ำ มีความเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อร่างกาย และสามารถย่อยสลายได้ในร่างกาย (Rao *et al.*, 2013) นอกจากนี้ไคโตซานยังช่วยให้การซึมผ่านยาดีขึ้น (Tonglartoum

and Opanasopit, 2013) จึงเหมาะสำหรับยาที่โมเลกุลขนาดใหญ่ เช่น เปปไทด์ (peptides) และโปรตีน (proteins) เป็นต้น (Rao *et al.*, 2013) อย่างไรก็ตามความสามารถในการยึดติดเยื่อเมือกของไคโตซานขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ และพันธะที่ใช้ในการยึดติดไม่จำเพาะเจาะจง ทำให้ยึดติดในระยะเวลาสั้น จึงมีการใช้ไคโตซานร่วมกับพอลิเมอร์ชนิดอื่น และพัฒนาอนุพันธ์ของไคโตซาน เพื่อเพิ่มคุณสมบัติในการยึดติดเยื่อเมือกให้มากยิ่งขึ้น และทำให้ระบบการนำส่งยามีประสิทธิภาพดีขึ้น

ไทโอเลตไคโตซาน

ไทโอเมอร์ (thiomer)

ไทโอเมอร์ คือ พอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกที่ได้รับการเติมหมู่ไทออล (-SH) เข้าไปในสายของพอลิเมอร์ (Bernkop-Schnurch, 2005) (รูปที่ 2) ไทโอเมอร์แบ่งออกเป็น 2 ชนิด ตามประจุของพอลิเมอร์ที่ได้รับการเติมหมู่ไทออล ได้แก่ ไทโอเมอร์ประจุลบ (anion thiomer) เป็นพอลิเมอร์ที่มีหมู่คาร์บอกซิลิก (-COOH) สำหรับการเติมหมู่ไทออล โดยการเกิดพันธะเอไมด์ (amide bond) กับโมเลกุลของสารที่มีหมู่ไทออลในโครงสร้าง เช่น ซีสเทอีน (cysteine) โฮโมซีสเทอีน (homocysteine) และซีสเทียมิน (cysteamine) ไทโอเมอร์อีกชนิดหนึ่ง คือ ไทโอเมอร์ประจุบวก (cation thiomer) ซึ่งส่วนใหญ่เป็นไคโตซานที่เติมหมู่ไทออลลงในโครงสร้าง เรียกว่า ไทโอเลตไคโตซาน (thiolated chitosan) โดยเติมที่ตำแหน่งที่ 2 ของกลูโคซามีนด้วยพันธะเอไมด์หรืออะมิดีน (amidine bond)



รูปที่ 2 ไทโอเมอร์ (ดัดแปลงจาก Bernkop-Schnurch, 2005)

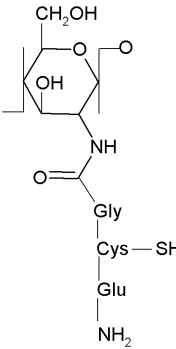
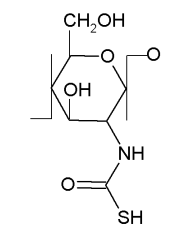
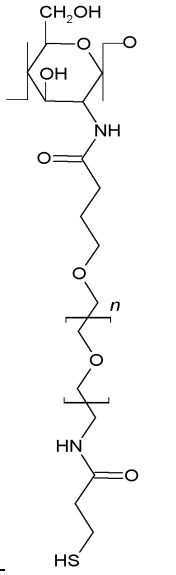
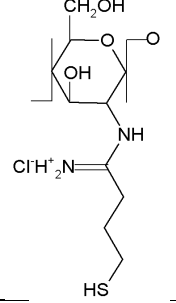
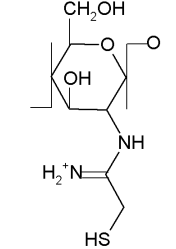
ไทโอเลตไคโตซาน คืออะไร

ไทโอเลตไคโตซานเป็นไคโตซานที่เติมหมู่ไทออลลงในสายพอลิเมอร์ที่ตำแหน่งที่ 2 ของกลูโคซามีน ด้วยสารที่มีหมู่ไทออลในโครงสร้าง เช่น กรดไธโอไกลิโกลิก (thioglycolic acid) ซีสเทอีน (cysteine) กลูตาไธโอน (glutathione) และ 2-อิมิโนไทโอแลน (2-iminothiolane) เป็นต้น ซึ่งเชื่อมต่อกันด้วยพันธะเอไมด์หรืออะมิดีน ทำให้ได้ไทโอเลตไคโตซานที่มีโครงสร้างหลากหลาย ดังแสดงตัวอย่างของไทโอเลตไคโตซานในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ตัวอย่างของไทโอเลตไคโตซาน

ไทโอเลตไคโตซาน	โครงสร้าง	เอกสารอ้างอิง
ไคโตซาน-ซีสเทอีน คอนจูเกต		(Samprasit <i>et al.</i> , 2015)
ไคโตซาน-เอ็น-อะซิทิล ซีสเทอีน คอนจูเกต		(Schmitz <i>et al.</i> , 2008)

ตารางที่ 1 ตัวอย่างของไทโอเลตไคโตซาน (ต่อ)

ไทโอเลตไคโตซาน	โครงสร้าง	เอกสารอ้างอิง
ไคโตซาน-กลูตาไรโอน คอนจูเกต		(Kafedjiiski <i>et al.</i> , 2005a)
ไคโตซาน-กรดไธโอกลีคอลิก		(Ayensu <i>et al.</i> , 2012)
หมู่ไทออล แบริง เพกกีเลตไคโตซาน (thiol group bearing pegylated chitosan; Chitosan-PEG-SH)		(Hauptstein <i>et al.</i> , 2014)
ไคโตซาน-4-ไฮดรอกซี-บีวทิลลา มิติ่น		(Maculotti <i>et al.</i> , 2005)
ไคโตซาน-ไฮดรอกซีเอทิลลามิติ่น		(Kafedjiiski <i>et al.</i> , 2005b; Kafedjiiskia <i>et al.</i> , 2006)

การสังเคราะห์ไทโอเลตโคโตซาน

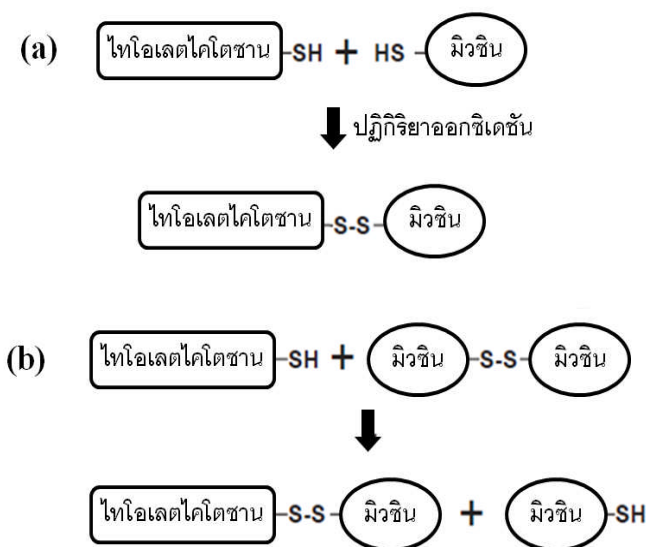
การสังเคราะห์ไทโอเลตโคโตซานด้วยพันธะเอไมด์ เกิดจากพันธะระหว่างหมู่เอมีนของโคโตซานกับหมู่คาร์บอกซิลิกของสารที่มีหมู่ไทออลในโครงสร้าง เช่น กรดไฮดรอกซีลาลิก ซิสเทอีน และกลูตาไรโอน โดยมีสารประเภทคาร์โบไดเอไมด์ (carbodiimide) เช่น 1-เอทิลไดอะมิโนโพรพิล คาร์โบไดเอไมด์ (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide; EDAC) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา และสังเคราะห์ในสภาวะ pH น้อยกว่า 5 หรือเติมสารรีดิวซ์ (reducing agents) เช่น ไตรไธโอไทรทอล (dithiotreitol) โบโรไฮไดรด์ (borohydride) หรือทริส (2-คาร์บอกซีเอทิล) ฟอสฟีน ไฮโดรคลอไรด์ (tris(2-carboxyethyl)phosphine hydrochloride; TCEP) (Kafedjiiskia *et al.*, 2006) เพื่อป้องกันการเกิดพันธะไดซัลไฟด์ในสายพอลิเมอร์ของไทโอเลตโคโตซานที่สังเคราะห์ได้ นอกจากนี้โคโตซานยังสามารถสร้างพันธะเอไมด์กับพอลิเมอร์ที่มีหมู่ไทออลได้อีกด้วย เช่น โอ-(3-คาร์บอกซิลโพรพิล)-โอ-[2-[3-เมอร์แคปโทโพรโอนิลอะมิโน] เอทิล]-พอลิเอทิลีน ไกลคอล (O-(3-carboxypropyl)-O'-[2-[3-mercaptopropionylamino] ethyl]-polyethylene glycol; COOH-PEG-SH) (Hauptstein *et al.*, 2014) สำหรับการสังเคราะห์ไทโอเลตโคโตซานด้วยพันธะอะมิดีน จะใช้ 2-ไอมิโนไทโอแลน (Maculotti *et al.*, 2005) หรือ ไอโซโพรพิล-เอส-อะซิไทลไธโออะซิทิไมด์ (Isopropyl-S-acetylthioacetimidate) (Kafedjiiskia *et al.*, 2005b) ในการเกิดหมู่ไทออลของโคโตซาน ซึ่งสามารถเกิดได้ในขั้นตอนเดียว

การวิเคราะห์หาปริมาณหมู่ไทออลในสายของไทโอเลตโคโตซานทำได้จากปฏิกิริยาออกซิเดชันกับสารแอลแมน โดยทั่วไปแล้วไทโอเลตโคโตซานที่มีหมู่ไทออลระหว่าง 25-250 $\mu\text{mol/g}$ จะมีความสามารถในการเพิ่มคุณสมบัติยึดติดเยื่อเมือก (Bernkop-Schnürch *et al.*, 2004) บ้างก็ต่าง ๆ ที่มีผลต่อปริมาณหมู่ไทออลในไทโอเลตโคโตซานที่สังเคราะห์ได้ ได้แก่ ความเข้มข้นของคาร์โบไดเอไมด์ที่ใช้ในการสังเคราะห์ไทโอเลตโคโตซานที่เกิดพันธะเอไมด์ โดยพบว่า เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของ EDAC ในการสังเคราะห์โคโตซาน-เอ็น-อะซิไทล ซิสเทอีน คอนจูเกต (chitosan-N-acetyl cysteine conjugates) ทำให้ปริมาณหมู่ไทออลเพิ่มขึ้น (Schmitz *et al.*, 2008) เนื่องจากการเพิ่มคาร์โบไดเอไมด์จะไปเร่งการเกิดปฏิกิริยาระหว่างเอ็น-อะซิไทล ซิสเทอีน และโคโตซาน นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเพิ่มเติมว่าการเติมสารบางประเภท เช่น เอ็น-ไฮดรอกซีซัคซินิไมด์ (N-hydroxysuccinimide) สามารถเพิ่มปริมาณหมู่ไทออลใน โคโต

ซาน-กลูตาไรโอน คอนจูเกต (chitosan-glutathione conjugate) โดยเอ็น-ไฮดรอกซีซัคซินิไมด์ ทำให้การสลายตัว ของกลูตาไรโอนด้วยปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (hydrolysis) เกิดช้าลง จึงสามารถเกิดพันธะเอไมด์กับโคโตซานได้มากขึ้น ส่งผลให้หมู่ไทออลในโคโตซาน-กลูตาไรโอน คอนจูเกตเพิ่มขึ้น (Kafedjiiskia *et al.*, 2005a) การใช้สารรีดิวซ์ เช่น ทริส (2-คาร์บอกซีเอทิล) ฟอสฟีน ไฮโดรคลอไรด์ในการสังเคราะห์โคโตซาน-ไฮโอเอทิลลามิดีน ทำให้ปริมาณหมู่ไทออลเพิ่มมากขึ้น โดยป้องกันการเกิดพันธะไดซัลไฟด์ในสายพอลิเมอร์ของโคโตซาน-ไฮโอเอทิลลามิดีนที่สังเคราะห์ได้ (Kafedjiiskia *et al.*, 2006) และการเพิ่มปริมาณสารที่มีหมู่ไทออลในการสังเคราะห์ ไทโอเลตโคโตซานส่งผลให้ปริมาณหมู่ไทออลในไทโอเลตโคโตซานที่สังเคราะห์ได้เพิ่มขึ้น เช่น การสังเคราะห์โคโตซาน-4- ไฮโอ-บิวทิลลามิดีน โดยการเพิ่มปริมาณ 2-ไอมิโนไทโอแลน ตั้งแต่อัตราส่วนระหว่างโคโตซานต่อ 2-ไอมิโนไทโอแลน 10:1, 10:2 ถึง 10:4 ทำให้ปริมาณหมู่ไทออลเพิ่มขึ้นเป็น 54, 208 และ 264 $\mu\text{mol/g}$ ตามลำดับ (Roldo *et al.*, 2004)

คุณสมบัติการยึดติดเยื่อเมือกของไทโอเลตโคโตซาน

หมู่ไทออลในสายพอลิเมอร์ของไทโอเลตโคโตซานสามารถสร้างพันธะไดซัลไฟด์กับหมู่ไทออลอิสระของกรดอะมิโน ซิสเทอีน ซึ่งส่วนประกอบของมิวซินในชั้นเยื่อเมือกโดยการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน (simple oxidation process of free thiol group) ดังแสดงในรูปที่ 3(a) หรือแลกเปลี่ยนหมู่ไทออลกับพันธะไดซัลไฟด์ที่มีอยู่ในเยื่อเมือก (thiol/disulfide exchange reaction) ดังแสดงในรูปที่ 3(b) พันธะไดซัลไฟด์นี้เป็นพันธะโควาเลนต์ที่มีความแข็งแรงมากกว่าแรงในการยึดติดเยื่อเมือกอื่นๆ เช่น พันธะไฮโดรเจน พันธะไฮโดรเจน และแรงทางไฟฟ้าสถิตย์ ทำให้ไทโอเลตโคโตซานสามารถยึดติดเยื่อเมือกได้ดีและยาวนานกว่า ส่งผลต่อการเพิ่มระยะเวลาการติดซึม และทำให้ยาออกฤทธิ์ได้ดีขึ้น นอกจากนั้นไทโอเลตโคโตซานยังสามารถเกิดการเชื่อมขวาง (*in situ* crosslink) ของพันธะไดซัลไฟด์ภายในสายของพอลิเมอร์ระหว่างและหลังจากเกิดการแทรกผ่านชั้นเยื่อเมือก (interpenetration) ส่งผลต่อการเกิดสายโซ่ยึดเกาะกับชั้นเยื่อเมือกได้ ดังรูปที่ 4 จึงเป็นการเพิ่มความสามารถยึดติดเยื่อเมือกของไทโอเลตโคโตซาน



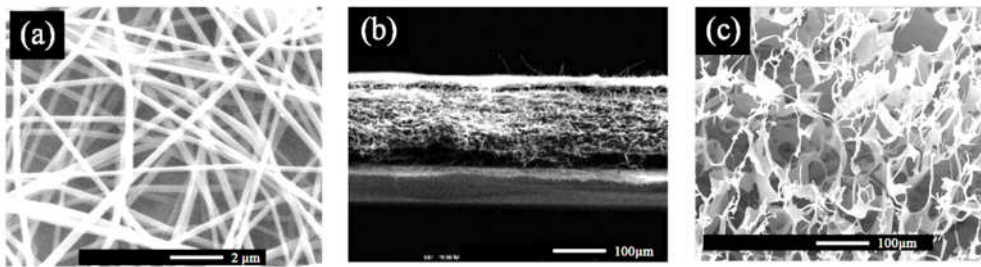
รูปที่ 3 กลไกการเกิดพันธะไดซัลไฟด์ของไทโอเลตไคโตซานกับเยื่อเมือก

- (a) ปฏิกริยาออกซิเดชันของหมู่ไทโอลลิสระ และ
 (b) ปฏิกริยาแลกเปลี่ยนหมู่ไทโอล
 (ดัดแปลงจาก Bernkop-Schnurch, 2005)



รูปที่ 4 การยึดติดเยื่อเมือกโดยการเชื่อมขวาง
 (ดัดแปลงจาก Bernkop-Schnurch, 2005)

Ayensu และคณะ (2012) สังเคราะห์ไคโตซาน-กรดไฮดรอกซีคอลิก และนำมาใช้ในการเพิ่มการยึดติดกระพุ้งแก้มของไบโโพรตีนอัลบูมิน (bovine serum albumin; BSA) พบว่าการใช้ไคโตซาน-กรดไฮดรอกซีคอลิกสามารถเพิ่มแรงในการยึดติดกระพุ้งแก้ม เมื่อเปรียบเทียบกับไคโตซาน เนื่องจากไคโตซาน-กรดไฮดรอกซีคอลิกยึดติดเยื่อเมือกกระพุ้งแก้มด้วยพันธะที่แข็งแรงกว่าไคโตซาน ยังมีการศึกษาเพิ่มเติมในมนุษย์พบว่าการใช้ไคโตซาน-ซิสเทอีน คอนจูเกตมีเวลาในการติดกระพุ้งแก้มในมนุษย์มากกว่าไคโตซาน 3 เท่า (Samprasit *et al.*, 2015) อีกทั้งการใช้กลูตาไรโอนร่วมกับไทโอเลตไคโตซาน เช่น ไคโตซาน-กรดไฮดรอกซีคอลิกสามารถเพิ่มการยึดติดกระพุ้งแก้มได้ โดยกลูตาไรโอนป้องกันการเกิดพันธะไดซัลไฟด์ในสายของไคโตซาน-กรดไฮดรอกซีคอลิกที่สภาวะ pH ในช่องปาก และเพิ่มการเปียกของไคโตซาน-กรดไฮดรอกซีคอลิกซึ่งเป็นกระบวนการที่สำคัญในการยึดติดเยื่อเมือก อย่างไรก็ตาม ความเข้มข้นของกลูตาไรโอนที่เหมาะสมเท่านั้นจึงจะสามารถเพิ่มคุณสมบัติยึดติดเยื่อเมือก โดยพบว่ากลูตาไรโอน ร้อยละ 10 เพิ่มแรงในการยึดติดเยื่อเมือกของไคโตซาน-กรดไฮดรอกซีคอลิกสำหรับนำส่งไบโโพรตีนอัลบูมิน (Boateng and Ayensu, 2014) การพัฒนาไทโอเลตไคโตซานยังสามารถเพิ่มคุณสมบัติการพองตัว (Roldo *et al.*, 2004) ซึ่งเป็นกระบวนการที่สำคัญของการยึดติดเยื่อเมือก เช่น ไคโตซาน-ไฮดรอกซีลลามิเตนมีการพองตัวมากกว่าไคโตซาน 1.2 เท่า (Kafedjiiski *et al.*, 2005b) ทำให้แรงในการยึดติดเยื่อเมือกสูงขึ้น นอกจากนั้นปริมาณหมู่ไทโอลลิสระของไทโอเลตไคโตซานเป็นหนึ่งในปัจจัยที่สำคัญในการเพิ่มคุณสมบัติยึดติดเยื่อเมือก โดยพบว่า หมู่ไทโอลที่เพิ่มขึ้นนี้ทำให้คุณสมบัติยึดติดเยื่อเมือกเพิ่มขึ้น จากการเกิดพันธะไดซัลไฟด์กับเยื่อเมือกที่มากขึ้น (Schmitz *et al.*, 2008) เช่น ไคโตซาน-4-ไฮดรอกซี-บิวทิลลลามิเตนที่มีหมู่ไทโอลเพิ่มขึ้นจาก 54, 208 และ 264 $\mu\text{mol/g}$ ทำให้การยึดติดเยื่อเมือกมากกว่าไคโตซาน 1.3, 39 และ 118 เท่า ตามลำดับ (Roldo *et al.*, 2004) ชนิดของไทโอเลตไคโตซานส่งผลต่อความสามารถในการยึดติดเยื่อเมือก โดยพบว่า ไทโอเลตไคโตซานที่มีประจุบวกจากหมู่เอมีนในโครงสร้าง เช่น ไคโตซาน-4-ไฮดรอกซี-บิวทิลลลามิเตน และไคโตซาน-ไฮดรอกซีลลามิเตน สามารถเกิดแรงไฟฟ้าสถิตกับประจุลบของเยื่อเมือกและพันธะไดซัลไฟด์ในการยึดติดเยื่อเมือก ทำให้คุณสมบัติยึดติดเยื่อเมือกเพิ่มมากขึ้น (Kafedjiiskia *et al.*, 2006; Roldo *et al.*, 2004)



รูปที่ 5 ภาพจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (a) เส้นใยนาโน โคโตซาน-ซิสเทอีน คอนจูเกตและพอลิไวนิล แอลกอฮอล์ บรรจุสารสกัดจากเปลือกมังคุดร้อยละ 1 โดยน้ำหนัก (ดัดแปลงจาก Samprasit *et al.*, 2015)
(b) เส้นใยนาโนที่บรรจุยาโคลไตรมาโซลและเคลือบด้วยโคโตซาน-ซิสเทอีน คอนจูเกต (ดัดแปลงจาก Tonglairoum *et al.*, 2015) และ
(c) ซีโรเจลของโคโตซาน-กรดไฮดรอกซีคอลิกที่บรรจุโบวีนซีรีมอัลบูมิน (ดัดแปลงจาก Ayensu *et al.*, 2012)

การนำไทโอเลตโคโตซานมาใช้นำส่งยาทางกระพุ้งแก้ม

การนำส่งยาผ่านทางกระพุ้งแก้มสามารถนำส่งยาเพื่อให้ยาออกฤทธิ์เฉพาะที่ หรือดูดซึมผ่านกระพุ้งแก้มเพื่อออกฤทธิ์แบบทั่วร่างกาย ดังนั้นการนำไทโอเลตโคโตซานมาใช้สำหรับการนำส่งยารูปแบบนี้จึงสามารถนำมาใช้เพื่อให้ยาออกฤทธิ์ทั้งรูปแบบเฉพาะที่หรือทั่วร่างกาย

ยาที่ออกฤทธิ์เฉพาะที่

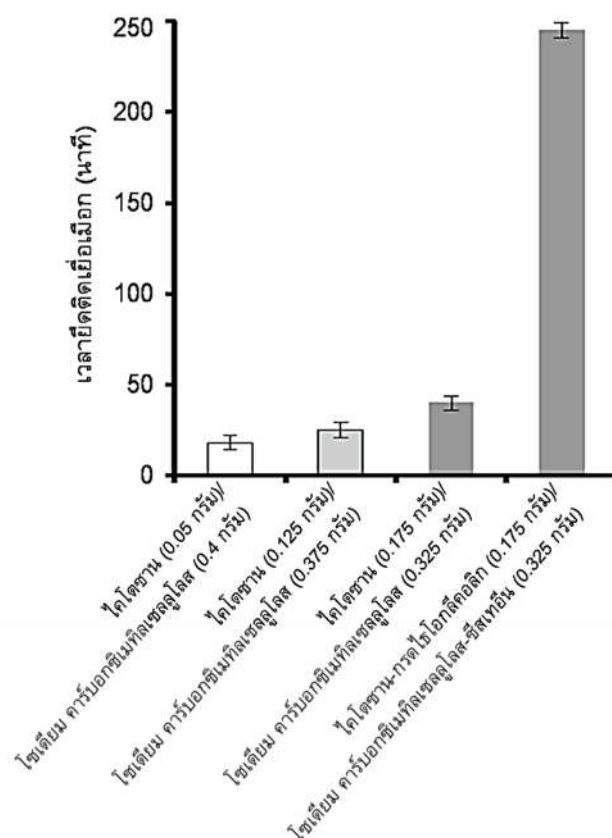
ยาที่ออกฤทธิ์เฉพาะที่ในช่องปาก ได้แก่ ยาฆ่าเชื้อในช่องปาก เพื่อรักษาแล้วป้องกันโรคเหงือกอักเสบ และโรคปริทันต์ รวมทั้งการติดเชื้อราในกลุ่มแคนดิดา (oral candidiasis) การนำส่งยาเหล่านี้มีการพัฒนารูปแบบน้ำยาบ้วนปาก ยาเจล และยาเพสต์ (paste) (Hearnden *et al.*, 2012) และมีการศึกษาวิจัยนำไทโอเลตโคโตซานมาใช้เพื่อเป็นพอลิเมอร์ยึดติดกระพุ้งแก้มสำหรับนำส่งออกฤทธิ์เฉพาะที่ โดยเตรียมในรูปแบบเส้นใยนาโนจากกระบวนการอิเล็กโตรสปินนิง (electrospinning) ซึ่งเป็นการผลิตเส้นใยด้วยการพ่นทางไฟฟ้าสถิต โดยใช้สนามไฟฟ้าความแรงสูงทำให้สารละลายของพอลิเมอร์มีประจุไฟฟ้าที่ผิวหน้า และเกิดแรงผลักระหว่างประจุเกิดขึ้นจนกระทั่งแรงดังกล่าวชนะแรงดึงดูดของสารละลายของพอลิเมอร์ ทำให้สารละลายของพอลิเมอร์ฉีดออกมาเป็นสายของพอลิเมอร์ จากนั้นเปลี่ยนเป็นเส้นใยโดยการระเหยของตัวทำละลาย เส้นใยดังกล่าวทับถมกันจนได้เป็นแผ่นเส้นใยนาโน โคโตซาน-ซิสเทอีน คอนจูเกต ที่มีหมู่ไทออล $469.8 \pm 2.8 \mu\text{mol/g}$ นำมาเตรียมแผ่นเส้นใยนาโนร่วมกับพอลิไวนิล แอลกอฮอล์ (polyvinyl alcohol) บรรจุสารสกัดจากเปลือกมังคุด ดังแสดงลักษณะของเส้นใยนาโนในรูปที่ 5(a) รูปแบบนี้ออกแบบให้มีการติดบริเวณกระพุ้งแก้ม และปลดปล่อยสารสกัดจากเปลือกมังคุดเพื่อออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียก่อโรคฟันผุในช่องปาก พบว่า แรงในการ

ยึดติดเยื่อเมือกของแผ่นเส้นใยนาโนจากโคโตซาน-ซิสเทอีน คอนจูเกต (22 กรัม) สูงกว่าแผ่นเส้นใยนาโนจากโคโตซาน (11 กรัม) 2 เท่า และเมื่อใช้อาสาสมัครสุขภาพพบว่า แผ่นเส้นใยนาโนจากโคโตซาน-ซิสเทอีน คอนจูเกต มีระยะเวลาในการติดเยื่อเมือกกระพุ้งแก้มยาวนานกว่าแผ่นเส้นใยนาโนจากโคโตซาน นอกจากนั้นแล้วฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของโรคฟันผุจากการใช้แผ่นเส้นใยนาโนจากโคโตซาน-ซิสเทอีน คอนจูเกต ที่บรรจุสารสกัดจากเปลือกมังคุดยังสามารถออกฤทธิ์ได้ทั้งในหลอดทดลองและการศึกษาในมนุษย์ โดยมีความเป็นพิษต่อเซลล์ในช่องปากต่ำ (Samprasit *et al.*, 2015)

การนำไทโอเลตโคโตซานมาใช้สำหรับการนำส่งยาเพื่อรักษาการติดเชื้อราในกลุ่มแคนดิดา ได้แก่ การใช้โคโตซาน-ซิสเทอีน คอนจูเกต เตรียมเป็นแผ่นเส้นใยนาโนยึดติดกระพุ้งแก้ม โดยเตรียมแผ่นเส้นใยนาโนที่เป็นโคโตซาน-ซิสเทอีน คอนจูเกต เคลือบไว้บริเวณพื้นผิวด้านนอกของแผ่นเส้นใยนาโนที่บรรจุยาโคลไตรมาโซล (clotrimazole) ไว้ด้านใน เพื่อเพิ่มการยึดติดกระพุ้งแก้มเปรียบเทียบกับ การเคลือบแผ่นเส้นใยนาโนด้วยโคโตซาน รูปที่ 5(b) แสดงภาพตัดขวางของเส้นใยนาโนที่บรรจุยาโคลไตรมาโซลและเคลือบด้วยโคโตซาน-ซิสเทอีน คอนจูเกต พบว่า แผ่นเส้นใยนาโนมีลักษณะเป็นแซนวิช (sandwich) ของยาที่อยู่ด้านใน และภายนอกเป็นพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือก แรงยึดติดเยื่อเมือกของแผ่นเส้นใยนาโนที่เคลือบด้วยโคโตซาน-ซิสเทอีน คอนจูเกต สูงกว่าแผ่นเส้นใยนาโนที่เคลือบด้วยโคโตซาน นอกจากนั้นการเคลือบด้วยเวลาที่นานขึ้นยังทำให้แรงยึดติดเยื่อเมือกเพิ่มมากขึ้น (ตารางที่ 2) อย่างไรก็ตามการเคลือบเส้นใยนาโนด้วยโคโตซานและโคโตซาน-ซิสเทอีน คอนจูเกต ไม่ส่งผลต่อการปลดปล่อยยาโคลไตรมาโซลออกจากแผ่นเส้นใยนาโนอย่างรวดเร็

มีฤทธิ์ต้านเชื้อราแคนดิดาอย่างรวดเร็วเมื่อเทียบกับยาเม็ดอมโคลไตรมาโซล และแผ่นเส้นใยนาโนมีความเป็นพิษต่อเซลล์ในช่องปากต่ำ (Tonglairoum *et al.*, 2015) อีกงานวิจัยหนึ่งนำ ไคโตซาน-กรดไฮดรอกซีคอลิกและไซเตียม คาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลส-ซิสเทอีน คอนจูเกต (sodium carboxymethyl cellulose–cysteine conjugates) มาเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มยึดติดกระพุ้งแก้มนำส่งยาฟลูโคนาโซล (fluconazole) สำหรับรักษาการติดเชื้อราในกลุ่มแคนดิดาในช่องปาก เนื่องจากยามีความเป็นพิษต่อดังสูง ระคายเคืองระบบทางเดินอาหาร และผ่านกระบวนการเมแทบอลิซึมที่ตับ จึงนำมาใช้ให้ออกฤทธิ์เฉพาะที่ แผ่นฟิล์มนี้เตรียมโดยการขึ้นรูปโดยใช้ตัวทำละลาย (solvent casting process) ละลายพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกและยาฟลูโคนาโซลในน้ำ จากนั้นเทลงในจานเพาะเชื้อ (glass petridishes) อบระเหยน้ำออกจากได้เป็นแผ่นฟิล์ม เตรียมแผ่นฟิล์มยึดติดกระพุ้งแก้มเตรียมจากไคโตซาน-กรดไฮดรอกซีคอลิก/ไซเตียม คาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลส-ซิสเทอีน คอนจูเกต และไคโตซาน/ไซเตียม คาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลสในอัตราส่วนต่างๆ เพื่อเปรียบเทียบคุณสมบัติของฟิล์มที่ได้ ได้แก่ ความสามารถในการดูดซับน้ำ (water absorbing capacity) และเวลาในการยึดติดกระพุ้งแก้ม พบว่า แผ่นฟิล์มที่ใช้ไคโตซาน-กรดไฮดรอกซีคอลิก/ไซเตียม คาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลส-ซิสเทอีน คอนจูเกตมีความสามารถในการดูดซับน้ำมากกว่าแผ่นฟิล์มของ ไคโตซาน/ไซเตียม คาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลสในอัตราส่วนเดียวกันถึง 2 เท่า ซึ่งทำให้คุณสมบัติการพองตัว และการยึดติดกระพุ้งแก้มเพิ่มขึ้น เวลายึดติดกระพุ้งแก้มของแผ่นฟิล์มที่ใช้ ไคโตซาน-กรดไฮดรอกซีคอลิก/ไซเตียม คาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลส-ซิสเทอีน คอนจูเกตมากกว่าแผ่นฟิล์มของไคโตซาน/ไซเตียม คาร์

บอกซิเมทิลเซลลูโลสในอัตราส่วนต่างๆ (รูปที่ 6) ทำให้แผ่นฟิล์มอยู่ในช่องปากเพื่อออกฤทธิ์รักษาโรคได้ยาวนานขึ้น (Naz *et al.*, 2016)



รูปที่ 6 เวลายึดติดกระพุ้งแก้มของแผ่นฟิล์มที่ใช้ไคโตซาน-กรดไฮดรอกซีคอลิก/ไซเตียม คาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลส-ซิสเทอีน และแผ่นฟิล์มของไคโตซาน/ไซเตียม คาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลสในอัตราส่วนต่างๆ (ดัดแปลงจาก Naz *et al.*, 2016)

ตารางที่ 2 แรงยึดติดเยื่อเมือกของแผ่นเส้นใยนาโนที่บรรจุยาโคลไตรมาโซลและเคลือบด้วยไคโตซานหรือไคโตซาน-ซิสเทอีน คอนจูเกตที่เวลาต่างๆ (ดัดแปลงจาก Tonglairoum *et al.*, 2015)

เส้นใยนาโน	แรงยึดติดเยื่อเมือก (กรัม)
เคลือบด้วยไคโตซาน 3 ชั่วโมง	0.33 ± 0.01
เคลือบด้วยไคโตซาน 6 ชั่วโมง	0.43 ± 0.07
เคลือบด้วยไคโตซาน-ซิสเทอีน คอนจูเกต 3 ชั่วโมง	0.39 ± 0.02
เคลือบด้วยไคโตซาน-ซิสเทอีน คอนจูเกต 6 ชั่วโมง	0.54 ± 0.08

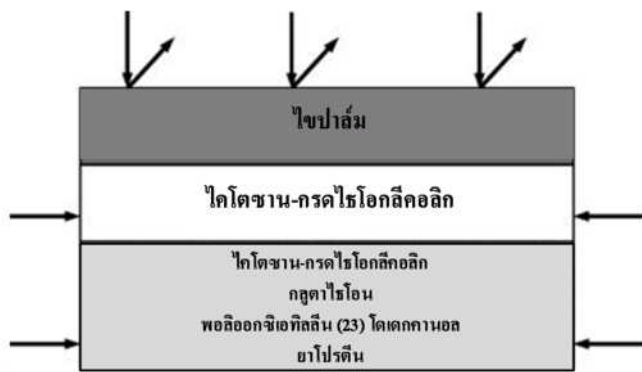
ยาที่ออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย

การนำส่งยาผ่านทางกระพุ้งแก้มสำหรับออกฤทธิ์ทั่วร่างกายนั้น ยาจำเป็นจะต้องดูดซึมผ่านกระพุ้งแก้มและเข้าสู่

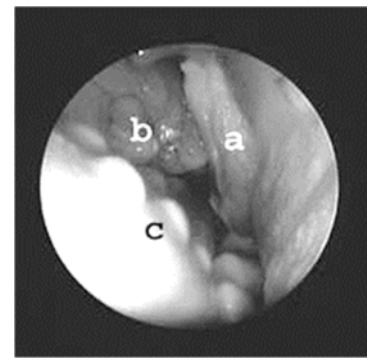
ระบบไหลเวียนโลหิต โดยยาที่มีคุณสมบัติละลายในไขมัน ยาที่อยู่ในรูปไม่แตกตัว และมีน้ำหนักโมเลกุลต่ำสามารถแพร่ผ่านกระพุ้งแก้ม (Hearnden *et al.*, 2012) ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับคุณสมบัติ

ทางเคมีกายภาพของยา และองค์ประกอบของตำรับ ยาประเภท เปปไทด์และโปรตีนสามารถนำส่งผ่านทางกระพุ้งแก้ม เพื่อหลีกเลี่ยงการถูกทำลายด้วยเอนไซม์ และสภาวะความเป็นกรด หรือต่างในระบบทางเดินอาหาร ทำให้เพิ่มอัตราสารเข้าระบบ ชีวภาพของยา งานวิจัยในปัจจุบันมีการนำไทโอเลตโคโตซานมาใช้เพิ่มการยึดติดเยื่อกระพุ้งแก้ม เพื่อให้ยาดูดซึมและเข้าสู่ระบบ ไหลเวียนโลหิตได้มากที่สุด โดยจะมุ่งเน้นสำหรับการนำส่งยา ประเภทเปปไทด์และโปรตีน Ayensu และคณะ (2012) สังเคราะห์โคโตซาน-กรดไฮดรอกซีคอลลิก เพื่อใช้พัฒนาตำรับซีโร เจล (xerogel) ซึ่งเป็นเจลที่ทำให้แห้ง โดยระเหยตัวทำละลาย ออก ทำให้เกิดโครงสร้างที่มีรูพรุนสูง โดยใช้โพลีไวนิลพิไรโรลิดีน เป็นยาต้นแบบของการนำส่งยา ดังรูปที่ 5(c) พบว่า การใช้โคโตซาน-กรดไฮดรอกซีคอลลิกในตำรับซีโรเจลเพิ่มความสามารถในการ ยึดติดเยื่อกระพุ้งแก้มของตำรับได้ 3 เท่า เมื่อเทียบกับการใช้ โคลโตซาน ทำให้เพิ่มระยะเวลาที่ยาอยู่ ณ บริเวณดูดซึม จึงเพิ่ม การดูดซึมของยา และตำรับยังสามารถควบคุมการปลดปล่อยโพลีไวนิลพิไรโรลิดีน ในสภาวะความเป็นกรดต่างในช่องปากได้ (Ayensu *et al.*, 2012) อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาในร่างกาย เพื่อยืนยันว่าระบบนำส่งยานี้เพิ่มการดูดซึมของยา นอกจากนั้นแล้วยังมีใช้โคโตซาน-กรดไฮดรอกซีคอลลิก เพื่อพัฒนาเป็น แผ่นฟิล์ม (wafer) ของโพลีไวนิลพิไรโรลิดีน โดยใช้กลูตาไรโอน ป้องกันการเกิดพันธะไดซัลไฟด์ในสายพอลิเมอร์ของโคโตซาน- กรดไฮดรอกซีคอลลิก ที่สภาวะ pH ในช่องปาก และกลูตาไรโอนยัง ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ทำลายยาเปปไทด์ (enzyme inhibitor) ทำให้การซึมผ่านกระพุ้งแก้มของยาเพิ่มขึ้น (Boateng and Ayensu, 2014) สำหรับการนำส่งยารักษาโรคที่เป็นโปรตีน เช่น ยา pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) ซึ่งใช้รักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยกระตุ้นการหลั่ง อินซูลิน ยาชนิดนี้มีค่าครึ่งชีวิตสั้น และถูกทำลายในระบบ ทางเดินอาหาร ทำให้ต้องบริหารโดยการฉีดที่ควบคุมการ ปลดปล่อยยา ซึ่งไม่สะดวกในการบริหารยา และทำให้ความ ร่วมมือในการใช้ยาลดลง จึงมีการพัฒนาเพื่อนำส่งยาทางกระพุ้ง แก้มในรูปแบบยาเม็ดยึดติดกระพุ้งแก้ม (buccal tablet) โดยใช้ โคลโตซาน-กรดไฮดรอกซีคอลลิก เพิ่มการยึดติดและการซึมผ่าน กระพุ้งแก้มของยา ยาเม็ดยึดติดกระพุ้งแก้มประกอบไปด้วยชั้น ต่างๆ โดยชั้นในสุดเป็นโคโตซาน-กรดไฮดรอกซีคอลลิก กลูตาไร โอน สารลดแรงตึงผิวพอลิออกซีเอทิลีน (23) โดเดกานอล (polyoxyethylene(23)dodecanol; Brij 35) และยาโปรตีน ชั้นที่

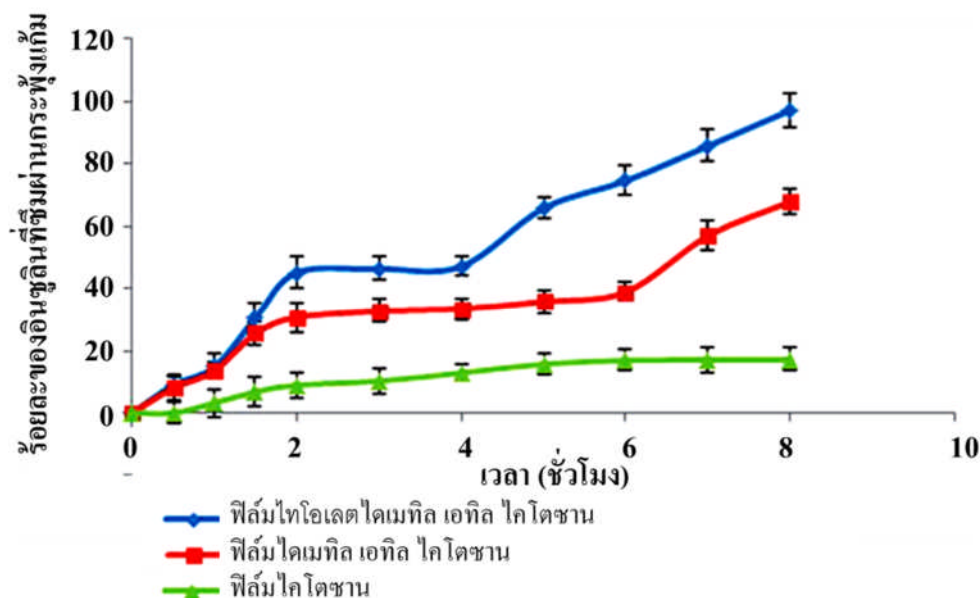
สองเป็นโคโตซาน-กรดไฮดรอกซีคอลลิก และชั้นสุดท้ายเป็นไข ปาล์ม (palm wax) ปิดเพื่อป้องกันการสูญเสียยาในช่องปาก รูปภาพแสดงลักษณะชั้นต่างๆ ของยาเม็ดยึดติดกระพุ้งแก้ม แสดงในรูปที่ 7 เมื่อยาเม็ดยึดติดกระพุ้งแก้มที่เตรียมจาก โคลโตซาน-กรดไฮดรอกซีคอลลิกไปยังกระพุ้งแก้มหนู ยาเม็ดพองตัว และติดกระพุ้งแก้มเป็นเวลา 6 ชั่วโมง ขณะที่ยาเม็ดที่เตรียมจาก โคลโตซานยึดติดได้ 4 ชั่วโมง ลักษณะการยึดติดกระพุ้งแก้มของ ยาเม็ดแสดงในรูปที่ 8 ระยะเวลายึดติดกระพุ้งแก้มที่ยาวนานขึ้น ของยาเม็ดยึดติดกระพุ้งแก้มที่เตรียมจากโคโตซาน-กรดไฮดรอกซี คอลลิกทำให้ยา PACAP อยู่ที่กระพุ้งแก้นานขึ้น และสามารถดูด ซึมผ่านกระพุ้งแก้มได้มากขึ้น นอกจากนั้น การใช้กลูตาไรโอน และสารลดแรงตึงผิวในตำรับ ยังทำให้การซึมผ่านกระพุ้งแก้ม ของยาเพิ่มขึ้น ส่งผลให้การดูดซึมยามากขึ้น การพัฒนาเป็น ระบบนำส่งยาเช่นนี้ทำให้ยา PACAP มีค่าอัตราสารเข้าระบบ ชีวภาพของยา ร้อยละ 1 ซึ่งอยู่ช่วงการรักษาโรคทำให้ระดับ น้ำตาลในเลือดของหนูลดลง (Langoth *et al.*, 2006) อินซูลิน เป็นยาโปรตีนอีกชนิดหนึ่งที่ถูกทำลายในระบบทางเดินอาหาร จึงมีการพัฒนาเพื่อนำส่งยาทางกระพุ้งแก้มในรูปแบบฟิล์มยึดติด กระพุ้งแก้ม แผ่นฟิล์มนี้เตรียมจากโคโตซาน ไดเมทิล เอทิล โคลโตซาน (dimethyl ethyl chitosan; DMEC) และไทโอเลตโคโตซาน (thiolated dimethyl ethyl chitosan; DMEC-Cys) บรรจุยาอินซูลินในรูปแบบอนุภาคนาโน (nanoparticle) ด้วยการขึ้นรูปโดยใช้ตัวทำละลาย พบว่าการใช้ พอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกทั้ง 3 ชนิดทำให้แผ่นฟิล์มมีคุณสมบัติ การพองตัว และการยึดติดเยื่อเมือกที่ดี โดยการยึดติดกระพุ้ง แก้มเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือก อย่างไรก็ตามการใช้ไทโอเลตโคโตซาน ไดเมทิล เอทิล โคลโตซานทำให้ยา อินซูลินดูดซึมผ่านกระพุ้งแก้มมากกว่าการใช้โคโตซาน และ ไดเมทิล เอทิล โคลโตซาน (รูปที่ 9) เนื่องจากไทโอเลตโคโตซาน ไดเมทิล เอทิล โคลโตซานมีคุณสมบัติในการเพิ่มการซึมผ่านของยา โดย หนูไทโอลในสายของพอลิเมอร์เกิดพันธะไดซัลไฟด์กับไกลโค โปรตีนของเยื่อเมือกทำให้อินซูลินอยู่บริเวณเยื่อเมือกนานขึ้น และดูดซึมผ่านกระพุ้งแก้ม (Mortazavian *et al.*, 2014)



รูปที่ 7 ชั้นต่างๆ ของยาเม็ดยึดติดกระพุ้งแก้มที่เตรียมจากไคโตซาน-กรดไฮดรอกซีลิกอลิก (ดัดแปลงจาก Langoth *et al.*, 2006)



รูปที่ 8 การยึดติดกระพุ้งแก้มของยาเม็ดยึดติดกระพุ้งแก้มที่เตรียมจากไคโตซาน-กรดไฮดรอกซีลิกอลิก (a) เยื่อกระพุ้งแก้ม (b) ฟันหน้า และ (c) ลิ้น (Langoth *et al.*, 2006)



รูปที่ 9 การดูดซึมอินซูลินผ่านกระพุ้งแก้มจากแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกชนิดต่างๆ (ดัดแปลงจาก Mortazavian *et al.*, 2014)

แนวโน้มนงานวิจัยของไทโอเลตไคโตซานสำหรับการนำส่งยาทางกระพุ้งแก้ม

ไทโอเลตไคโตซานมีความสามารถในการยึดติดเยื่อเมือกสูงชัน โดยสามารถเกิดพันธะไดซัลไฟด์กับเยื่อเมือกและมิวซินที่มีความแข็งแรง อย่างไรก็ตามไทโอเลตไคโตซานมีความคงตัวต่ำเมื่ออยู่ในลักษณะสารละลายที่มี pH มากกว่า 6 ซึ่งไทโอเลตไคโตซานจะเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันได้เป็นพันธะไดซัลไฟด์ภายในสายของพอลิเมอร์ ทำให้หมู่ไทออลอิสระและความสามารถในการยึดติดเยื่อเมือกลดลง ซึ่งสภาวะดังกล่าวเป็นสภาวะในช่องปากและร่างกาย งานวิจัยต่างๆ จึงมุ่งเน้นเพิ่มความคงตัวของไทโอเลตไคโตซาน ได้แก่ การเติมหมู่ที่ปกป้อง

หมู่ไทออลอิสระของไทโอเลตไคโตซาน โดยให้หมู่ไทออลอิสระนั้นเกิดพันธะไดซัลไฟด์กับหมู่ที่มากปกป้อง เช่น 6-เมอร์แคปโทนิโคตินาไมด์ (6-mercaptopnicotinamide) (Dünhaupt *et al.*, 2012b) พอลิเมอร์ดังกล่าวจะเรียกว่า เอส-โปรเทคไทโอเลตไคโตซาน (s-protected thiolated chitosan) ซึ่งมีความคงตัวในทุกช่วง pH เอส-โปรเทคไทโอเลตไคโตซานจะยึดติดเยื่อเมือกด้วยกลไกการแลกเปลี่ยนหมู่ไทออลกับพันธะไดซัลไฟด์ที่มีอยู่ในเยื่อเมือกเป็นหลัก และสูญเสียหมู่ที่ปกป้องหมู่ไทออลอิสระออกมา โดยพบว่าความสามารถในการยึดติดเยื่อเมือกของเอส-โปรเทคไทโอเลตไคโตซานที่เกิดจาก 6-เมอร์แคปโทนิโคตินาไมด์ สูงกว่าไทโอเลตไคโตซาน 2 เท่า (Dünhaupt *et al.*, 2012b) และ

มีการศึกษาการใช้เอส-โปรเทค ไทโอเลตโคโตซานเพื่อเพิ่มการยึดติดเยื่อเมือกและเพิ่มการดูดซึมยา โดยพบว่าเพิ่มการดูดซึมยาได้ 4.5 เท่า เมื่อเทียบกับการบริหารยาในรูปแบบสารละลาย (Dünnhaupt *et al.*, 2012a) อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาวิจัยที่ใช้เอส-โปรเทค ไทโอเลตโคโตซานในการนำส่งยาทางกระพุ้งแก้มทั้งในหลอดทดลองและในร่างกาย

บทสรุป

ไทโอเลตโคโตซานเกิดจากพันธะเอไมด์หรืออะมิไนระหว่างโคโตซานกับสารที่มีหมู่ไทออล ทำให้ไทโอเลตโคโตซานมีหมู่ไทออลในโครงสร้าง หมู่ไทออลนั้นสามารถยึดติดกับมิวซินด้วยพันธะไดซัลไฟด์ ซึ่งเป็นพันธะที่แข็งแรงและมีความจำเพาะเจาะจงกับเยื่อเมือก ทำให้ความสามารถในการยึดติดเยื่อเมือกเพิ่มขึ้น จึงมีการนำไทโอเลตโคโตซานมาใช้ในการนำส่งยาผ่านกระพุ้งแก้ม โดยเพิ่มการยึดติดกระพุ้งสำหรับการนำส่งยาให้ออกฤทธิ์เฉพาะที่และทั่วร่างกาย ได้แก่ การพัฒนาในรูปแบบยาเม็ด แผ่นฟิล์ม และซีโรเจล เป็นต้น

References

- Ayensu I, Mitchell JC, Boateng JS. In vitro characterisation of chitosan based xerogels for potential buccal delivery of proteins. *Carbohydr Polym* 2012;89:935–941.
- Bernkop- Schnürch A, Hornof M, Guggi D. Thiolated chitosans. *Eur J Pharm Biopharm* 2004;57:9–17.
- Bernkop- Schnürch A. Thiomers: A new generation of mucoadhesive polymers. *Adv Drug Deliver Rev* 2005;57(11):1569–1582.
- Boateng JS, Ayensu I. Preparation and characterization of laminated thiolated chitosan- based freeze- dried wafers for potential buccal delivery of macromolecules. *Drug Dev Ind Pharm* 2014;40(5):611–618.
- Dünnhaupt S, Barthelmes J, Iqbal J, *et al.* In vivo evaluation of an oral drug delivery system for peptides based on S-protected thiolated chitosan. *J Control Release* 2012a;160(3):477–485.
- Dünnhaupt S, Barthelmes J, Thurner CC, *et al.* S-protected thiolated chitosan: Synthesis and in vitro characterization. *Carbohydr Polym* 2012b;90(2):765–772.
- Hauptstein S, Bonengel N, Griessinger J, *et al.* Synthesis and characterization of pH tolerant and mucoadhesive (thiol–polyethylene glycol) chitosan graft polymer for drug delivery. *J Pharm Sci* 2014;103:594–601.
- Hearnden V, Sankar V, Hull K, *et al.* New developments and opportunities in oral mucosal drug delivery for local and systemic disease. *Adv Drug Deliver Rev* 2012;64:16–28.
- Kafedjiiski K, Föger F, Werle M, *et al.* Synthesis and in vitro evaluation of a novel hitosan–glutathione conjugate. *Pharm Res* 2005a;22(9):1480–1488.
- Kafedjiiski K, Krauland AH, Hoffer MH, *et al.* Synthesis and in vitro evaluation of a novel thiolated chitosan. *Biomaterials* 2005b;26:819–826.
- Kafedjiiski K, Hofferb M, Werlec M, *et al.* Improved synthesis and in vitro characterization of chitosan–thioethylamidine conjugate. *Biomaterials* 2006;27:127–135.
- Laffleur F. Mucoadhesive polymers for buccal drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm.* 2014;40(5):591–598.
- Langoth N, Kahlbacher H, Schöffmann G, *et al.* Thiolated chitosans: Design and in vivo evaluation of a mucoadhesive buccal peptide drug delivery system. *Pharm Res* 2006;23(3):573–579.
- Maculotti K, Genta I, Perugini P, *et al.* Preparation and in vitro evaluation of thiolated chitosan microparticles. *J Microencapsul* 2005;22(5):459–470.
- Mortazavian E, Dorkoosh FA, Rafiee- Tehrani M. Design, characterization and ex vivo evaluation of chitosan film integrating of insulin nanoparticles composed of thiolated chitosan derivative for buccal delivery of insulin. *Drug Dev Ind Pharm.* 2014;40(5):691–698
- Moussa SA, Farouk AF, Opwis K, *et al.* Production, characterization and antibacterial activity of Mucor rouxii DSM- 119 chitosan. *J Textile Sci Engg* 2011;1:105.

- Naz K, Shahnaz G, Ahmed M, *et al.* Formulation and in vitro characterization of thiolated buccoadhesive film of fluconazole. *AAPS PharmSciTech* 2016; DOI: 10.1208/s12249-016-0607-y.
- Rao NGR, Shravani B, Reddy MS. Overview on buccal drug delivery system. *J Pharm Sci & Res* 2013;5(4):80–88.
- Roldo M, Hornof M, Caliceti P, *et al.* Mucoadhesive thiolated chitosans as platforms for oral controlled drug delivery: synthesis and in vitro evaluation. *Eur J Pharm Biopharm* 2004;57:115–121.
- Russo E, Selmin F, Baldassari S, *et al.* A focus on mucoadhesive polymers and their application in buccal dosage forms. *J Drug Deliv Sci Tec* 2016;32:113–125.
- Salamat-Miller N, Chittchang M, Johnston TP. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Adv Drug Deliver Rev* 2005;57(11):1666–1691.
- Samprasit W, Rojanarata T, Akkaramongkolporn P, *et al.* Fabrication and in vitro/ in vivo performance of mucoadhesive electrospun nanofiber mats containing α -mangostin. *AAPS PharmSciTech* 2015;16(5):1140–1152.
- Schmitz T, Grabovac V, Palmberger TF, *et al.* Synthesis and characterization of a chitosan- N- acetyl cysteine conjugate. *Int J Pharm* 2008;347:79–85.
- Sogias IA, Williams AC, Khutoryanskiy VV. Why is chitosan mucoadhesive?. *Biomacromolecules* 2008;9: 1837–1842.
- Sreenivas SA, Pai KV. Thiolated Chitosans: Novel polymers for mucoadhesive drug delivery – A review. *Trop J Pharm Res* 2008;7(3):1077-1088.
- Sudhakar Y, Kuotsu K, Bandyopadhyay AK. Buccal bioadhesive drug delivery — A promising option for orally less efficient drugs. *J Control Release* 2006;114:15–40.
- Tonglairoum P, Ngawhirunpat T, Rojanarata T. *et al.* , Fabrication o fmucoadhesive chitosan coated polyvinylpyrrolidone/ cyclodextrin/ clotrimazole sandwich patches for oral candidiasis. *Carbohydr Polym* 2015;132:173–179.
- Tonglailroum P, Opanasopit P. Thiomers: a new generation mucoadhesive polymer for tranmucosal drug delivery systems. *TBPS*. 2013;8(1):19–27.