



บทความฟื้นฟูวิชาการ ออนไลน์ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

การประยุกต์ใช้เทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติเพื่อนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่
ในกระเพาะอาหาร

Application of 3D-printing technology for gastro-retentive delivery systems

ฐาปกรณ์ เจริญยิ่ง^{1*}, สุภัตสร เพ็ญนาม²

¹ สาขาเภสัชกรรมอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

² สาขาชีวการแพทย์และสารสนเทศศาสตร์สุขภาพ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

*ติดต่อผู้พิมพ์: charoenying_t@su.ac.th

Thapakorn Charoenying^{1*}, Supusson Pengnam²

¹ Industrial Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace Campus, Nakhon Pathom

² Biomedicine and Health Informatics, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace Campus, Nakhon Pathom

*Corresponding author: charoenying_t@su.ac.th

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ทราบถึงชนิดของระบบนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร
2. เพื่อให้ทราบถึงชนิดของเครื่องพิมพ์สามมิติ
3. เพื่อให้ทราบถึงการประยุกต์เครื่องพิมพ์สามมิติในการผลิตยาเพื่อนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร

บทคัดย่อ

การบริหารยาชนิดรับประทานรูปแบบเม็ด หรือ แคปซูล เป็นหนึ่งในยาที่ได้รับความนิยมสูงสุดในการนำส่งยาสำหรับการรักษา อย่างไรก็ตามระบบนำส่งยาแบบเดิมยังมีข้อจำกัดต่อยาบางประเภท เช่น ยาที่ละลายได้น้อยในสภาวะต่าง เช่น ดอมเพอริโดน โพรพราโนลอล และ ไดอะซีแพม อาจทำให้ดูดซึมได้อย่างจำกัด และนำไปสู่การลดประสิทธิภาพในการรักษาของยา เพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าว จึงมีการพัฒนาระบบนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร (gastro-retentive drug delivery systems (GRDDS)) โดย

ระบบนี้ออกแบบให้เพิ่มระยะเวลาการคงอยู่ในกระเพาะได้นานยิ่งขึ้น ซึ่งมีประโยชน์อย่างยิ่งกับยาที่ดูดซึมได้ดีเฉพาะทางเดินอาหารส่วนต้น แต่ดูดซึมได้น้อยที่ทางเดินอาหารส่วนปลาย เทคโนโลยีนี้เหมาะสำหรับยาที่ต้องการออกฤทธิ์เฉพาะที่ในกระเพาะอาหาร รวมถึงยาที่เสื่อมสลายเมื่ออยู่ในสภาวะที่เป็นด่าง ปัจจุบันการพิมพ์สามมิติได้รับความนิยมเป็นอย่างมาก เนื่องจากเป็นเทคโนโลยีใหม่ในอุตสาหกรรมการผลิต และมีความสามารถในการออกแบบที่ยืดหยุ่นรวมถึงการผลิตที่รวดเร็ว ดังนั้นจึงมีการนำเครื่องพิมพ์สามมิติมาประยุกต์ใช้ในการผลิตยาเพื่อนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร อีกทั้งยังช่วยเพิ่มการดูดซึมและประสิทธิภาพของยาโดยรวม

คำสำคัญ: ระบบนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร, เทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติ, ระบบนำส่งยาแบบลอยตัว, ระบบนำส่งยาแบบความหนาแน่นสูง, ระบบนำส่งยาชนิดพองและขยายตัว

Abstract

The oral route of drug administration in the form of tablets or capsules is one of the most popular methods for delivering medications. However, traditional drug delivery methods can have limitations for certain types of drugs. For instance, poorly soluble drugs in basic environments e.g. domperidone, propranolol and diazepam, might have limited absorption when taken orally, leading to reduced effectiveness. To address the challenges, the concept of gastro-retentive drug delivery systems (GRDDS) has been developed. GRDDS are designed to prolong the residence time of drugs in the stomach, which is particularly useful for drugs that are well absorbed in the upper gastrointestinal tract but poorly absorbed in the lower parts of the gastrointestinal tract. This technology is particularly suitable for drugs that need to act locally in the stomach or those that degrade in alkaline conditions. Currently, 3D-printing technology has gained significant popularity due to its novelty in the manufacturing industry. It offers a flexible approach to design and rapid production. As a result, 3D-printing has been applied to drug production, particularly for creating formulations that can enhance the gastric retention of drugs within the stomach, thereby improving their absorption and overall efficacy.

Keywords: Gastro-retentive drug delivery system, 3D-printing technology, Floating systems, High-density systems, Swellable and expandable systems

บทนำ (Introduction)

ยาแบบเม็ดชนิดรับประทานเป็นยาที่ได้รับความนิยมสูงสุดในการบริหารยา เนื่องจากยาแบบเม็ดชนิดรับประทานมีความสะดวกในการบริหารยา มีผลข้างเคียงจากการบริหารยาน้อยและผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการใช้ยาเป็นอย่างดี เมื่อเทียบกับการบริหารยาแบบอื่น ๆ ¹ แต่การใช้ยาแบบเม็ดชนิด

รับประทานทั่วไปมักมีข้อจำกัดบางอย่าง เช่น ยาบางชนิดมีความสามารถในการละลายในต่างตำ จึงทำให้ยาไม่สามารถออกฤทธิ์หรือดูดซึมได้อย่างเต็มที่ เนื่องจากระยะเวลาที่อาหารคงอยู่ในกระเพาะอาหารของมนุษย์มีระยะเวลาสั้นประมาณ 2 ชั่วโมง จึงเป็นสาเหตุให้ยาที่มีค่าการละลายในต่างตำมีค่าชีวประสิทธิผลต่ำ เพื่อแก้ปัญหาดังกล่าวข้างต้น จึงมีการพัฒนาระบบนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร (gastro-retentive drug delivery systems (GRDDS))^{2,3} โดยการนำส่งยาในรูปแบบเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารมีหลายระบบ ประกอบไปด้วย ระบบความหนาแน่นสูง (high-density systems) ระบบการพองตัวของพอลิเมอร์ (polymer swelling systems) ระบบแรงแม่เหล็ก (magnetic force systems) ระบบยึดติดเยื่อเมือก (mucoadhesive systems) ระบบเม็ดฟู่ (effervescence systems) และระบบลอยตัว (floating systems)³ ข้อดีของระบบนำส่งยาที่เพิ่มระยะเวลาคงอยู่ของยาในกระเพาะอาหาร คือสามารถเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของยาที่มีข้อจำกัดในการดูดซึม ซึ่งเหมาะสมกับยาที่ดูดซึมได้ดีเฉพาะทางเดินอาหารส่วนต้นแต่ดูดซึมได้น้อยที่ทางเดินอาหารส่วนปลาย⁴ หรือยาที่ต้องการออกฤทธิ์เฉพาะที่ที่กระเพาะอาหาร รวมถึงยาที่เสื่อมสลายเมื่ออยู่ในสถานะที่เป็นต่าง⁵ และยังสามารถช่วยเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย โดยลดความถี่ของยาที่ต้องรับประทานในแต่ละวัน⁶ ปัจจุบันมีการนำเทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติมาประยุกต์ใช้ในการผลิตยา มากขึ้น เพื่อลดข้อจำกัดต่าง ๆ ในกระบวนการผลิตยาแบบดั้งเดิม ดังนั้นบทความนี้จึงกล่าวถึงการประยุกต์ใช้เครื่องพิมพ์สามมิติเพื่อนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร

เครื่องพิมพ์สามมิติ

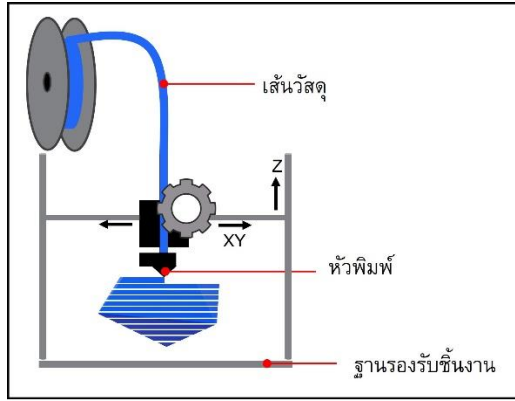
เทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติได้รับความสนใจเป็นอย่างมากจากหลากหลายสาขา เช่น ทัศนกรรม สถาปนิก วิศวกรรม การแพทย์ ยานยนต์ รวมไปถึงเกษตรกรรม องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (U.S. FDA) ให้นิยามเครื่องพิมพ์สามมิติ คือ เครื่องมือที่ใช้ในการผลิตโดยอาศัยหลักการในการเพิ่มขึ้นทีละชั้นของชิ้นงาน โดยชั้นที่พิมพ์เพิ่มขึ้นจะยึดเกาะกับชั้นก่อนหน้าจนเป็นรูปทรงสามมิติที่สมบูรณ์ ซึ่งเทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติเป็นกระบวนการผลิตที่ประหยัดต้นทุนโดยเฉพาะอย่างยิ่งในการผลิตวัตถุที่มีรูปทรงเรขาคณิตที่มีความซับซ้อน ทำให้สามารถผลิตวัตถุที่มีรูปร่างต่าง ๆ และสามารถกำหนดขนาดได้ จึงทำให้เหมาะสำหรับการผลิตอุปกรณ์หรือผลิตยาให้แก่ผู้ป่วยเฉพาะรายได้⁷ เครื่องพิมพ์สามมิติ สามารถแบ่งตามวัสดุที่ใช้พิมพ์ ได้ 4 ระบบ คือ 1. ระบบฉีดเส้นพลาสติก (Fused Deposition Modeling (FDM) หรือ Fused Filament Fabrication (FFF)) เป็นการพิมพ์โดยใช้วัสดุพลาสติกอัดเส้นที่เรียกว่าฟิลาเมนต์ (Filament) เป็นวัสดุพิมพ์ผ่านความร้อนที่หัวพิมพ์เพื่อหลอม เนื่องจากมีราคาถูกกว่าเครื่องพิมพ์สามมิติที่ชนิดอื่นและมีวัสดุตั้งต้นที่ใช้ในการพิมพ์ให้เลือกหลากหลาย⁸ จึงเป็นที่นิยมในการพิมพ์สามมิติ แต่ผลงานที่ได้จะมีความละเอียดน้อยกว่าเพื่อเปรียบเทียบกับ การพิมพ์ด้วยเครื่องพิมพ์ชนิดอื่น 2. ระบบลาดเรซิน (Stereolithography (SLA) หรือ Digital Light Processing (DLP)) เป็นวิธีการพิมพ์สามมิติที่ใช้แสงเลเซอร์ทำให้วัสดุเรซินแข็งตัว เหมาะกับงานชิ้นเล็ก ๆ ที่ต้องการความละเอียดสูง 3. ระบบผงยิปซัมบวกลี Ink Jet หรือเครื่องพิมพ์ระบบแบ่ง (Powder 3D-printer หรือ ColorJet Printing) เป็นระบบที่ใช้ Binder หรือ กาว ฉีดพ่นลงไปบนผงยิปซัมหรือผงแบ่งเพื่อเป็นการ ผสานผงยิปซัมเข้าด้วยกันจนเป็นรูปร่างสามมิติ และ 4. ระบบหลอมผงพลาสติก ผงโลหะ หรือ เซรามิก

(Selective Laser Sintering (SLS)) หลักการทำงานของเครื่องจะเป็นการยิงเลเซอร์ไปโดยตรงบนผงวัสดุ โดยความร้อนจากเลเซอร์จะทำให้ผงวัสดุหลอมละลายเป็นเนื้อเดียวกันตามรูปร่างที่กำหนด และเครื่องจะเกลี่ยผงวัสดุบาง ๆ มาทับในชั้นต่อไป เพื่อเริ่มกระบวนการยิงเลเซอร์ที่ชั้นใหม่ และกระบวนการนี้ทำไปซ้ำ ๆ จนได้วัตถุสามมิติที่ต้องการ⁹⁻¹¹

การประยุกต์ใช้เครื่องพิมพ์สามมิติในทางเภสัชกรรม^{12, 13} ได้แก่ ระบบฉีดเส้นพลาสติก เป็นเครื่องพิมพ์สามมิติที่ได้รับความนิยมมากที่สุดในการผลิตยาเม็ด ระบบลาดเรชินนิยมใช้ในการผลิตระบบนำส่งยาทางผิวหนังในรูปแบบไมโครนีเดิลส์^{14, 15} เครื่องพิมพ์สามมิติระบบผงยิบซัมเป็นระบบที่นำมาใช้ในการผลิตยา Spritam[®] หรือยา levetiracetam ซึ่งเป็นยาเม็ดชนิดแรกของโลกที่ผลิตโดยใช้เครื่องพิมพ์สามมิติ ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ.2015 ยา Spritam[®] ได้รับการพัฒนาภายใต้บริษัท Aprelia Pharmaceuticals โดยใช้เครื่องพิมพ์สามมิติ ชนิด Powder 3D-printer ในการสร้างรูพรุนจำนวนมากในโครงสร้างของเม็ดยา Spritam[®] เพื่อนำส่งยาในรูปแบบของยาเม็ดแตกตัวในปาก^{1, 16} อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบเครื่องพิมพ์แต่ละชนิด พบว่าเครื่องพิมพ์สามมิติชนิด FDM มีประสิทธิภาพในการผลิตยาเม็ดมากที่สุด¹⁷

ขั้นตอนการผลิตชิ้นงานจากเครื่องพิมพ์สามมิติชนิด FDM มีดังนี้:

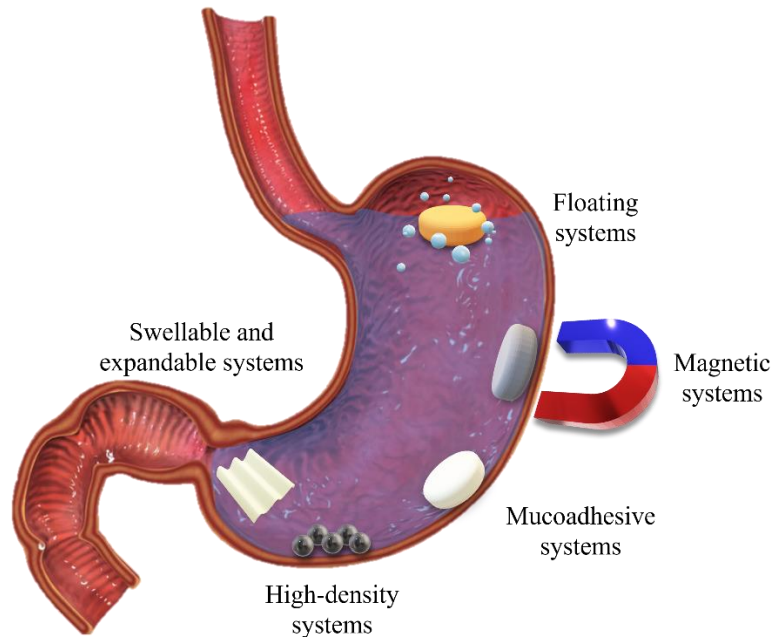
1. การออกแบบและสร้างโมเดลสามมิติ: ออกแบบโมเดลชิ้นงานที่ต้องการพิมพ์ด้วยซอฟต์แวร์การออกแบบสามมิติ หรือ Computer Aided Design (CAD)
2. การเตรียมและตั้งค่าเครื่องพิมพ์: หลังจากได้โมเดลที่ต้องการพิมพ์เตรียมไว้แล้ว นำไฟล์โมเดลเข้าสู่ซอฟต์แวร์ในเครื่องพิมพ์สามมิติ และตั้งค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ เช่น ความละเอียดการพิมพ์ (Layer Height), ความเร็วการพิมพ์ (Print Speed), อุณหภูมิในการละลายวัสดุ (Extruder Temperature) และอื่น ๆ ตามความเหมาะสมของวัสดุและชิ้นงาน
3. การเริ่มพิมพ์: หลังจากที่ได้ตั้งค่าพารามิเตอร์ในเครื่องพิมพ์สามมิติแล้ว สามารถเริ่มการพิมพ์ได้โดยนำวัสดุพิมพ์ (ฟิลาเมนต์) ไปใส่ในเครื่องพิมพ์และเริ่มการพิมพ์ โดยวัสดุที่ใช้ในการพิมพ์ต้องเป็นเส้นเทอร์โมพลาสติกและได้รับความร้อนที่หัวพิมพ์สูงกว่าอุณหภูมิการเปลี่ยนสถานะคล้ายแก้ว (glass transition temperature; Tg) โดยการพิมพ์จะเป็นการพิมพ์ทีละชั้นหลังจากพิมพ์เสร็จหนึ่งชั้น หัวพิมพ์จะเลื่อนขึ้นในแนวแกน Z ตามความสูงของแต่ละชั้นที่กำหนดไว้ ดังรูปที่ 1 หลังจากนั้นจะเริ่มพิมพ์ชั้นถัดไปและกระบวนการทั้งหมดนี้จะเกิดขึ้นซ้ำ ๆ จนได้วัตถุสามมิติที่เสร็จสมบูรณ์^{12, 17, 18} กระบวนการนี้จะใช้เวลาขึ้นอยู่กับขนาดและความซับซ้อนของชิ้นงาน ข้อดีของเครื่องพิมพ์สามมิติชนิด FDM คือ มีวัสดุในการพิมพ์ให้เลือกหลากหลาย นอกจากนี้ยังมีราคาถูกเมื่อเทียบกับเครื่องพิมพ์สามมิติชนิดอื่น ๆ



รูปที่ 1 การทำงานของเครื่องพิมพ์สามมิติชนิด FDM

ระบบนำส่งยาแบบเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร (gastro-retentive drug delivery systems (GRDDS))

การนำส่งยาแบบเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารมีหลายระบบ ซึ่งขึ้นอยู่กับกลไกต่าง ๆ ในการทำให้คงอยู่ในกระเพาะอาหาร ได้แก่ ระบบยึดติดเยื่อเมือก (mucoadhesive systems) ระบบที่มีความหนาแน่นสูง (high-density systems) ระบบลอยตัว (floating systems) ระบบที่สามารถบวมและขยายตัว (swellable and expandable systems), และระบบแม่เหล็ก (magnetic systems) ตามที่แสดงดังรูปที่ 2^{3, 19}



รูปที่ 2 การนำส่งยาแบบเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารระบบต่าง ๆ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง หมายเลข 19)

1. ระบบลอยตัว (floating systems)

ระบบนำส่งลอยตัวในกระเพาะอาหารออกแบบให้มีความหนาแน่นของระบบน้อยกว่าความหนาแน่นของน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร (1 g/cm^3) เพื่อให้ระบบนั้นสามารถลอยตัวอยู่ได้ในของเหลวในกระเพาะ

อาหาร และเพิ่มความสามารถในการคงอยู่ในกระเพาะได้นานมากขึ้น การพัฒนาระบบนำส่งแบบลอยตัวสามารถทำได้หลายหลายวิธี เช่น

ระบบก่อแพ (Raft-forming systems) เป็นระบบลอยตัวที่เตรียมโดยใช้สารก่อเกิดแพ หรือสารก่อเจล ใช้เป็นระบบนำส่งสำหรับยาลดกรดในกระเพาะอาหาร ช่วยป้องกันการไหลย้อนของกรดในกระเพาะอาหาร ระบบเหล่านี้มักประกอบด้วยโซเดียมอัลจิเนต และแคลเซียมคาร์บอเนต เมื่อสัมผัสกับน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร อัลจิเนต และ แคลเซียม จะพองตัวเกิดเป็นโครงสร้างเชิงซ้อนก่อตัวเป็นชั้นเจล ซึ่งจะกักเก็บก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ในแพของระบบ และลอยตัวอยู่ด้านบนของน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร ตัวอย่างของพอลิเมอร์ที่นิยมใช้ในการเตรียมตำรับ raft-forming systems เช่น โคอโตซาน, คาร์โบพอล และ เจลแลนกัน เป็นต้น¹⁹

ระบบลอยตัวแบบพองฟู ถูกนำมาใช้สำหรับการเตรียมยาแบบยาเม็ดชั้นเดียว ยาเม็ดสองชั้น หรือระบบนำส่งยาหลายหน่วยในกระเพาะอาหาร ระบบนี้ประกอบไปด้วยสารเกิดพองฟู เช่น กรดทาร์ทาริก กรดเลมอน โซเดียมคาร์บอเนต และโซเดียมไบคาร์บอเนต ซึ่งจะใช้ร่วมกับโพลิเมอร์ไฮโดรคอลลอยด์ที่ชอบน้ำ และสามารถเกิดก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ได้ เมื่อสัมผัสกับน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร ก๊าซนี้จะถูกกักเก็บไว้ในไฮโดรคอลลอยด์และช่วยในการลอยของระบบ¹⁹

การทำระบบให้มีช่องอากาศเพื่อให้ระบบมีความหนาแน่นต่ำและลอยตัวได้ ระบบนี้เป็นระบบที่ไม่ต้องรอให้เกิดปฏิกิริยาเคมี จึงทำให้เกิดการลอยตัวทันทีเมื่อสัมผัสกับน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร ในปัจจุบันมีการพัฒนาออกแบบอุปกรณ์นำส่งยาที่มีช่องอากาศอยู่ในระบบด้วยเครื่องพิมพ์สามมิติ โดยสามารถทำให้ยาออกฤทธิ์เนิ่น และมีการปล่อยยาเป็นเวลาต่อเนื่องออกจากเม็ดยาหรือแคปซูล

ข้อจำกัดสำคัญของระบบลอยตัวที่มีความหนาแน่นต่ำ คือความสามารถในการคงอยู่ในกระเพาะ ซึ่งขึ้นอยู่กับสถานะในกระเพาะอาหาร ที่เป็นผลจากอาหารและปริมาณอาหารที่รับประทานเข้าไป อย่างไรก็ตาม ระบบนี้มีความสามารถในการคงอยู่ในกระเพาะอาหารได้อย่างมีประสิทธิภาพ และมีการพัฒนาเป็นผลิตภัณฑ์ยาที่มีขายอยู่ในตลาดปัจจุบัน¹⁹

2. ระบบการพองและขยายตัว (Swellable and expandable systems)

ระบบการพองและขยายตัวเป็นการเพิ่มขนาดหรือเพิ่มปริมาตรของระบบนำส่งยาหลังสัมผัสกับน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร โดยทำให้มีระบบมีขนาดใหญ่กว่าเส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดส่วนล่างกระเพาะอาหาร วิธีนี้จึงเป็นอีกกลยุทธ์หนึ่งที่ใช้เพื่อเพิ่มการคงอยู่ในกระเพาะอาหารของระบบนำส่งยาได้ เพื่อให้ระบบนำส่งยาสามารถอยู่ในกระเพาะอาหารได้นาน ขนาดของระบบนำส่งยาควรใหญ่กว่า 13 มิลลิเมตร อย่างไรก็ตามระบบส่งยาควรออกแบบให้มีขนาดที่ง่ายต่อการกลืน เนื่องจากอาจจะมีผลต่อความสะดวกในการใช้ยาของผู้ป่วย ดังนั้น รูปแบบของระบบนี้ต้องถูกออกแบบให้มีขนาดเล็กในตอนเริ่มต้น แต่ต้องสามารถขยายขนาด หรือเพิ่มปริมาตรได้ทันทีหลังสัมผัสกับน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร นอกจากนี้ระบบนำส่งยาควรสามารถถูกกำจัดออกจากกระเพาะอาหารอย่างสมบูรณ์ ไม่มีผลต่อการหดตัวและการเคลื่อนที่ของกระเพาะอาหาร รวมทั้งไม่ทำให้เกิดผลกระทบต่อกระเพาะอาหาร เช่น ก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อผนังของกระเพาะอาหาร ก่อให้เกิดการอุดตันของหลอดกระเพาะอาหาร¹⁹

ระบบการพองตัวของพอลิเมอร์จะต้องสามารถทนต่อแรงบีบตัวที่กระเพาะอาหารได้ สามารถทำได้โดยใช้พอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ หรือพอลิเมอร์ที่สามารถก่อเป็นไฮโดรเจลได้ สามารถดูดซึมน้ำ และเกิดการพองตัวเพิ่มขึ้นขนาดได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อสัมผัสกับน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร ตัวอย่างของพอลิเมอร์ที่ใช้ในการเตรียม เช่น ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (Hydroxypropyl methylcellulose; HPMC), ไคโตซาน, พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (PVA) เป็นต้น การพัฒนาไฮโดรเจลที่มีรูพรุนสูง จะทำให้สามารถเกิดการพองตัวได้อย่างรวดเร็ว ซึ่งเป็นที่นิยมในการออกแบบระบบการพองตัวของพอลิเมอร์เพื่อให้ขยายตัวและคงอยู่ในกระเพาะอาหาร ตัวอย่างของพอลิเมอร์ที่ใช้ในการเตรียมไฮโดรเจลที่มีรูพรุนสูง เช่น ไคโตซาน/พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ ซูเปอร์พอร์สไฮโดรเจล, poly (acrylic acid-co-acrylamide), น้ำตาลซูโครสซูเปอร์พอร์สไฮโดรเจล, ครอสคาร์เมลโลสไซเดียมซูเปอร์พอร์สไฮโดรเจล เป็นต้น¹⁹ โดยทั่วไประบบเหล่านี้จะถูกบรรจุในแคปซูลเจลลาตินแข็งเนื่องจากมีขนาดที่เล็กพอที่จะให้ผู้ป่วยกลืนได้ง่าย หลังจากแคปซูลละลายในกระเพาะอาหาร ระบบจะขยายจนมีเป็นขนาดที่ใหญ่กว่าลำไส้หรือรูตส่วนล่างของกระเพาะอาหาร และคงอยู่ได้นาน ปัจจุบันมีระบบการพองตัวของพอลิเมอร์จำนวนมากที่พัฒนาขึ้น แต่มีเพียงไม่กี่ระบบที่มีจำหน่ายในตลาด ตัวอย่างเช่น Accordion Pill™ ระบบนี้ถูกบรรจุในแคปซูล และจะขยายขนาดเมื่อสัมผัสกับน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร ซึ่งสามารถคงอยู่ได้นานประมาณ 12 ชั่วโมง¹⁹

3. ระบบความหนาแน่นสูง (high-density systems)

ความหนาแน่นของรูปแบบยา เป็นคุณสมบัติที่สำคัญที่มีผลต่อความสามารถในการค้างอยู่ในกระเพาะอาหาร กลไกของระบบความหนาแน่นสูงที่ใช้เพื่อเพิ่มการคงอยู่ในกระเพาะอาหาร คือความหนาแน่นของอุปกรณ์ ซึ่งต้องมีความหนาแน่นสูงกว่าน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร โดยระบบเหล่านี้ควรมีความหนาแน่นประมาณ 2.4-3 g/cm³ หรือสูงกว่าเพื่อให้อุปกรณ์จมลงไปในส่วนล่างสุดของกระเพาะอาหาร และต้านแรงบีบตัวของกระเพาะอาหารได้ ส่วนประกอบของระบบนี้จะใส่สารที่มีความหนาแน่นสูง เช่น ซิงค์ออกไซด์ (ZnO) แบเรียมซัลเฟต (BaSO₄) ไทเทเนียมไดออกไซด์ (TiO₂) และเหล็ก เพื่อเพิ่มน้ำหนักและความหนาแน่นของระบบนำส่งยา ข้อจำกัดของระบบนี้ คือการบรรจุยาในปริมาณสูง เนื่องจากความหนาแน่นจะลดลงเมื่อยาถูกปล่อยออกจากระบบนำส่งยา ดังนั้นจึงเป็นไปได้ยากที่จะคงความหนาแน่นของระบบตลอดระยะเวลาในการปลดปล่อยยา

4. ระบบแม่เหล็ก (magnetic systems)

ระบบแม่เหล็กจะใช้แรงดึงดูดระหว่างแม่เหล็กสองชิ้น ชิ้นหนึ่งจะอยู่ในระบบนำส่งยาพร้อมตัวยาคำคัญและสารช่วยอื่น ๆ และอีกชิ้นหนึ่งเป็นแม่เหล็กที่อยู่ภายนอกที่นำมาใช้บริเวณตำแหน่งที่อยู่ของกระเพาะอาหารด้านนอก มีหลายงานวิจัยระบุถึงความสามารถของระบบแม่เหล็กในการเพิ่มเวลาการเก็บตัวในกระเพาะอาหารของรูปแบบการให้ยา¹⁹ แต่อย่างไรก็ตามความสามารถของระบบนี้ขึ้นอยู่กับความแรงในการดึงดูดของแม่เหล็กระหว่างแม่เหล็กสองชิ้น และความแม่นยำในการปรับใช้แม่เหล็กภายนอกให้อยู่ในตำแหน่งที่ถูกต้องของกระเพาะอาหาร ข้อจำกัดในการจัดตำแหน่งแม่เหล็กภายนอก และการค้างแม่เหล็กไว้ในตำแหน่งนั้นเป็น

ระยะเวลาสั้น ทำให้ระบบนี้ไม่เหมาะสมสำหรับการใช้งานจริงกับผู้ป่วย ในปัจจุบันยังมีการศึกษาระบบแรงแม่เหล็กไม่มากนัก ในการเพิ่มการคงอยู่ในกระเพาะอาหาร

5. ระบบยึดติดเยื่อเมือก (mucoadhesive systems)

กระเพาะอาหารเป็นส่วนหนึ่งของระบบทางเดินอาหารที่ถูกปกคลุมด้วยชั้นเยื่อเมือกบางๆ เพื่อป้องกันการถูกทำลายจากน้ำย่อย แล้วช่วยในการหล่อลื่น ดังนั้นจึงมีการใช้คุณลักษณะของชั้นเยื่อเมือกในกระเพาะอาหารนี้ มาออกแบบระบบนำส่งที่สามารถยึดติดชั้นเยื่อเมือกที่ผนังของกระเพาะอาหาร ด้วยแรงทางเคมี หรือแรงทางกายภาพ การพัฒนาระบบยึดติดเยื่อเมือกในกระเพาะอาหารจึงเป็นกลยุทธ์หนึ่งที่น่าสนใจเพื่อเพิ่มความสามารถในการค้างอยู่ในกระเพาะอาหารให้นานยิ่งขึ้น

ในการพัฒนาระบบส่งยาประเภทนี้ ยาจะถูกผสมกับพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติยึดติดเยื่อเมือก พอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกมีหลายประเภท ได้แก่ พอลิเมอร์จากธรรมชาติ เช่น ไคโตซาน แอลจินेट เพคติน HPMC เป็นต้น และพอลิเมอร์สังเคราะห์ เช่น polyacrylic acid เป็นต้น นอกจากการมีคุณสมบัติในการยึดติดเยื่อเมือกแข็งแรงแล้ว พอลิเมอร์เหล่านี้ควรเป็นสารที่ไม่ระคายเคือง หรือทำลายผลึกผิวหนัง และไม่เป็นพิษ พอลิเมอร์ชนิดใหม่มีความสามารถยึดติดกับเยื่อเมือกด้วยพันธะโควาเลนต์ ซึ่งเป็นพันธะที่แข็งแรงและถาวร เช่น ไทโอเมอร์ (thiomers) อะคริเลตพอลิเมอร์ (acrylate polymers) เป็นต้น โดยจะติดกับเยื่อเมือกนั้น ๆ จนกว่าเยื่อเมือกจะเกิดการผลัดใหม่หรือถูกชะออกไป ทำให้พอลิเมอร์เหล่านี้สามารถเพิ่มคุณสมบัติในการยึดติดของระบบนำส่งยาในกระเพาะอาหารได้นานมากขึ้น มีการศึกษาวิจัยระบบนำส่งยาเยื่อเมือกเพื่อเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร ซึ่งเตรียมด้วย แชนแทนกัม และ แอลจินेट ซึ่งสามารถคงอยู่ในกระเพาะอาหารมากกว่า 4 ชั่วโมงในสัตว์ทดลอง แต่อย่างไรก็ตามอุปสรรคของระบบยึดติดเยื่อเมือกคืออัตราการผลิตหรือการผลัดเปลี่ยนของเยื่อเมือกที่กระเพาะอาหาร ซึ่งมีระยะเวลาโดยประมาณ 5 ชั่วโมงเท่านั้น ทำให้เป็นข้อจำกัดของการพัฒนาระบบนำส่งชนิดนี้ เนื่องจากระบบจะถูกชะออกไปเมื่อมีการผลิตใหม่ของเยื่อเมือกมาทดแทน

จากระบบการนำส่งยาเพื่อเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารข้างต้น มีเพียง 3 ระบบที่มีการประยุกต์ใช้เครื่องพิมพ์สามมิติในการผลิต ได้แก่ 1. ระบบลอยตัว (floating systems) 2. ระบบการพองและขยายตัว (Swellable and expandable systems) และ 3. ระบบความหนาแน่นสูง (high-density systems) เนื่องจากระบบแรงแม่เหล็ก (magnetic systems) เป็นระบบที่ไม่ได้รับความนิยมและมีขั้นตอนการบริหารยาที่ยุ่งยาก และระบบยึดติดเยื่อเมือก (mucoadhesive systems) เนื่องจากเป็นระบบที่ไม่สามารถทำให้คงอยู่ในกระเพาะอาหารได้นานกว่าระยะเวลาของการผลิตหรือผลัดเปลี่ยนเยื่อเมือกที่กระเพาะอาหาร

การประยุกต์ใช้เครื่องพิมพ์สามมิติเพื่อนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร

ปัจจุบันมีการนำเครื่องพิมพ์สามมิติมาประยุกต์ใช้เพื่อนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร แต่เนื่องจากเป็นเทคโนโลยีใหม่ จึงมีงานวิจัยที่นำเครื่องพิมพ์สามมิติมาประยุกต์ใช้ในการผลิตยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารบางระบบเท่านั้น ประกอบไปด้วย

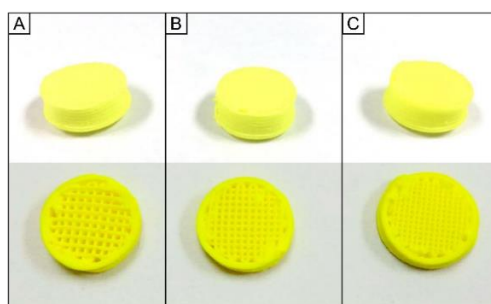
1. ระบบลอยตัว (floating systems)

ระบบลอยตัวเป็นระบบที่ได้รับความสนใจในการนำเทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติมาประยุกต์ใช้เป็นอย่างมาก เนื่องจากเครื่องพิมพ์สามมิติสามารถสร้างช่องอากาศไว้ภายในเพื่อลดความหนาแน่นของเม็ดยาได้ จึงสามารถลดข้อจำกัดในการผลิตยาเม็ดแบบดั้งเดิม เนื่องจากการตอกเม็ดยาจะต้องได้เม็ดยาที่มีความหนาแน่นต่ำกว่าน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร วัตถุประสงค์ที่ใช้ในการผลิตจึงต้องเป็นสารที่มีความหนาแน่นต่ำ แต่การใช้เครื่องพิมพ์สามมิติสามารถสร้างช่องกักเก็บอากาศไว้ภายในวัตถุ เพื่อให้มีความหนาแน่นต่ำกว่าน้ำย่อยในกระเพาะอาหารและทำให้ยาเม็ดมีคุณสมบัติการลอยตัว ดังนั้นจึงไม่ต้องคำนึงถึงความหนาแน่นของสารตั้งต้นที่ใช้ในการผลิต โดยสามารถแบ่งประเภทของระบบลอยตัวที่ใช้เทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติตามวิธีการบรรจุยาเป็น 3 ประเภทดังนี้ 1. การรีดอัดและหลอมเหลวด้วยความร้อน (Hot-melt extrusion) 2. การดูดซับยาบนฟิลิลาเมนต์ และ 3. การบรรจุยาในอุปกรณ์นำส่งยา

1.1. การรีดอัดและหลอมเหลวด้วยความร้อน

คือการบรรจุยาลงในฟิลิลาเมนต์ โดยวิธีนี้เป็นกรรมวิธีที่ผสมยากับพอลิเมอร์และสารอื่น ๆ ในตำรับในลักษณะผงแห้ง จากนั้นนำไปหลอมและรีดเป็นเส้นวัสดุด้วยเครื่องรีดอัดและหลอมเหลวด้วยความร้อน ก่อนนำฟิลิลาเมนต์ไปพิมพ์ขึ้นงานหรือเม็ดยาด้วยเครื่องพิมพ์สามมิติ

จากการศึกษาของ Li และคณะ (2018)¹⁰ ได้พัฒนาเม็ดยาไฮโดรเจลชนิดลอยตัวโดยใช้เครื่องพิมพ์สามมิติชนิด extrusion-based free-forming (EFF) และใช้ HPMC เป็นพอลิเมอร์หลักในการพิมพ์ โดยพิมพ์เม็ดยาที่มีร้อยละความหนาแน่นของเนื้อวัสดุภายใน (%infill) ที่แตกต่างกัน 3 ระดับ ประกอบไปด้วยร้อยละ 30, 50 และ 70 ดังรูปที่ 3 จากการศึกษาพบว่าเม็ดยาที่มีร้อยละความหนาแน่นของเนื้อวัสดุภายในเท่ากับ 30 และ 50 สามารถลอยได้นานถึง 12 ชั่วโมง แต่เม็ดยาที่มีร้อยละความหนาแน่นของเนื้อวัสดุภายในเท่ากับ 70 สามารถลอยได้เพียง 8 ชั่วโมง ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าระยะเวลาการลอยขึ้นอยู่กับปริมาณความหนาแน่นของเนื้อวัสดุภายใน แต่อย่างไรก็ตามเมื่อมีการกดเม็ดยาลงในสารละลายพบว่าเม็ดยาไม่สามารถลอยกลับขึ้นมาได้ใหม่



รูปที่ 3 เม็ดยาที่มีร้อยละความหนาแน่นของเนื้อวัสดุภายในเท่ากับ A) 30, B) 50 และ C) 70 (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 10)

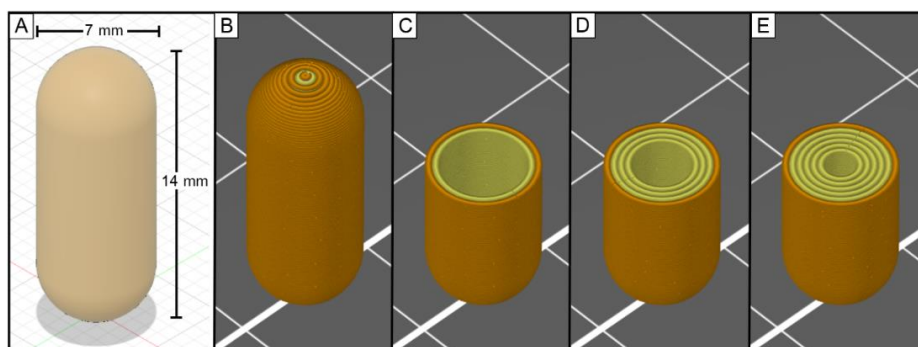
Chai และคณะ (2017)¹ ได้ผลิตยาเม็ดลอยจากไฮดรอกซีโพรพิลเซลลูโลส (hydroxypropyl cellulose; HPC) ที่บรรจุยาตอมเพอริโดน โดยใช้เครื่อง hot-melt extrusion ในการบรรจุยาและเตรียมเส้นฟิลิลาเมนต์ หลังจากนั้นนำมาพิมพ์เป็นเม็ดยาด้วยเครื่องพิมพ์สามมิติชนิด FDM จากผลการศึกษาพบว่าเมื่อลดจำนวนของการพิมพ์ขอบด้านนอก (number of shell) และร้อยละความหนาแน่นของเนื้อวัสดุภายใน จะทำให้ระยะเวลาใน

การลอยตัวเพิ่มมากขึ้น ซึ่งสัมพันธ์กับความหนาแน่นของเม็ดยา โดยพบว่าเม็ดยาสามารถลอยได้นานกว่า 10 ชั่วโมงในหลอดทดลอง และสามารถลอยได้นานกว่า 10 ชั่วโมงในกระเพาะอาหารของกระต่าย จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์เปรียบเทียบกับยาต้นแบบ (Motilium®) พบว่ายามีเม็ดยาที่เตรียมจากเครื่องพิมพ์สามมิติมีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นกับเวลา (AUC) เพิ่มมากขึ้นจากยาต้นแบบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า การเตรียมยาเม็ดลอยคอมเพอริโดนสามารถเพิ่มปริมาณยาที่เข้าสู่กระแสเลือดได้

1.2. การดูดซับยาบนฟิลาเมนต์

วิธีนี้เตรียมโดยการนำฟิลาเมนต์ที่ใช้ในการพิมพ์ที่มีคุณสมบัติตามที่ต้องการมาแช่ในสารละลายยาที่อิ่มตัว เพื่อให้ยาถูกดูดซับบนฟิลาเมนต์ที่ใช้ในการพิมพ์ จากนั้นทำให้แห้ง ก่อนนำฟิลาเมนต์ไปพิมพ์ขึ้นงานหรือเม็ดยาด้วยเครื่องพิมพ์สามมิติ

จากการศึกษาของ Charoenying และคณะ (2020)²⁰ ได้นำเส้นพอลิไวนิลแอลกอฮอล์แช่ในสารละลายโซเดียมฟลูออเรสซิน (Sodium fluorescein) ในเอทานอล (1% W/V ของ โซเดียมฟลูออเรสซิน/เอทานอล) เพื่อดูดซับโซเดียมฟลูออเรสซินและนำมาพิมพ์ด้วยเครื่องพิมพ์สามมิติเป็นรูปแบบยาเม็ดแคปเล็ต (Caplet) ที่มีการปรับเปลี่ยนจำนวนชั้นที่อยู่ด้านนอกของวัตถุ (number of shells) เท่ากับ 2, 4 และ 6 ชั้น ดังรูปที่ 3 จากการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพในการบรรจุโซเดียมฟลูออเรสซินเท่ากับร้อยละ 0.1319 ± 0.96 โดยน้ำหนัก และเม็ดยาที่มีจำนวนชั้นที่อยู่ด้านนอกของชั้นงานเท่ากับ 6 ชั้นไม่สามารถลอยได้ แต่ 2 และ 4 ชั้นสามารถลอยได้นานถึง 6 และ 10 ชั่วโมงตามลำดับ โดยมีการปลดปล่อยยาเป็น 2 รูปแบบ กล่าวคือภายใน 5 นาทีแรก โซเดียมฟลูออเรสซินปลดปล่อยออกมาอย่างรวดเร็วประมาณร้อยละ 60 หลังจากนั้นยาจะปลดปล่อยอย่างช้า ๆ แต่เนื่องจากประสิทธิภาพในการบรรจุยาที่ต่ำจึงทำให้วิธีนี้ไม่เป็นที่นิยม



รูปที่ 4 (A) ภาพของยาเม็ดแคปเล็ตที่ออกแบบและ (B-E) เป็นภาพจากโปรแกรม PrusaSlicer ในการกำหนดจำนวนชั้นที่อยู่ด้านนอกของชั้นงาน โดย (B) โครงสร้างเต็มของยาเม็ดแคปเล็ต ส่วน (C), (D) และ (E) ภาพตัดขวางเพื่อให้เห็นจำนวนชั้นที่อยู่ด้านนอกของชั้นงานเท่ากับ 2, 4 และ 6 ชั้น ตามลำดับ (ภาพจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 20)

การบรรจุยาทั้งสองวิธีข้างต้น ด้วยยาสำคัญต้องทนต่อความร้อนสูง เนื่องจากในกระบวนการพิมพ์มักต้องใช้ความร้อนสูง ขึ้นอยู่กับจุดหลอมเหลวของเส้นวัสดุหรือพอลิเมอร์ที่เลือกใช้

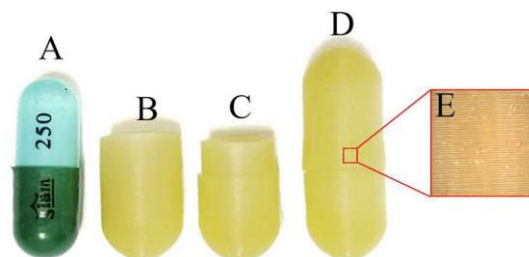
1.3. การบรรจุยาในอุปกรณ์นำส่งยา (drug delivery devices) ที่พิมพ์ด้วยเครื่องพิมพ์สามมิติ

วิธีนี้เป็นการพิมพ์เฉพาะอุปกรณ์นำส่งยาเพื่อบรรจุเม็ดยา เม็ดยาที่ใช้ในการนำส่งสามารถแบ่งออกเป็น 2 ประเภทคือ เม็ดยาที่ผลิตขึ้นเองและเม็ดยาสำเร็จที่มีจำหน่ายในท้องตลาด ซึ่งวิธีการบรรจุยานี้เหมาะสำหรับสารสำคัญหรือตัวยาที่ไม่ทนความร้อน เนื่องจากวิธีนี้ตัวยาคงจะไม่สัมผัสกับความร้อนโดยตรง เนื่องจากข้อดีดังกล่าวจึงทำให้การศึกษาการบรรจุยาในอุปกรณ์นำส่งยาเพื่อนำส่งยาที่กระเพาะอาหารเป็นที่นิยม

1.3.1. อุปกรณ์นำส่งยาที่บรรจุเม็ดยาสำเร็จ

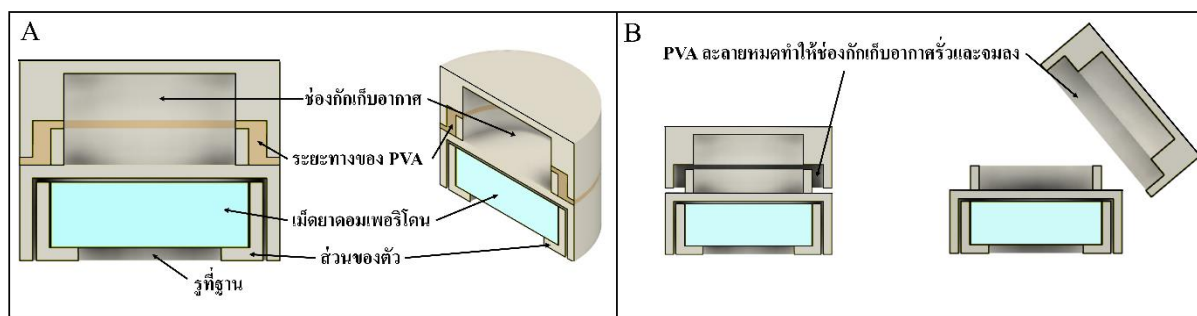
อุปกรณ์นำส่งยาชนิดนี้จะมีการออกแบบลักษณะรวมถึงการกำหนดขนาดของรูที่ใช้ในการปลดปล่อยยาหรือปัจจัยในการผลิตอุปกรณ์นำส่งยาที่แตกต่างกันเพื่อเป็นปัจจัยในการควบคุมการปลดปล่อยของยา เนื่องจากเม็ดยาสำเร็จที่เลือกใช้จะเป็นเม็ดยาที่มีรูปแบบการปลดปล่อยแบบทันที

จากตัวอย่างการนำส่งยาอะม็อกซิซิลลินแคปซูลที่กระเพาะอาหารโดยพิมพ์อุปกรณ์นำส่งยาจาก PVA เป็นรูปแคปซูลโดยแบ่งเป็นส่วนของฝา และส่วนของตัว ดังรูปที่ 4 หลังจากนั้นนำอุปกรณ์นำส่งยาไปผ่านการเชื่อมยางด้วยความร้อนที่อุณหภูมิและเวลาที่แตกต่างกัน เพื่อลดอัตราการกร่อนของ PVA เพื่อให้อากาศที่อยู่ภายในแคปซูลถูกกักเก็บไว้ ส่งผลให้ยาคงอยู่ในกระเพาะอาหารได้นานขึ้น โดยอุปกรณ์นำส่งยาที่ผ่านการเชื่อมขวางที่อุณหภูมิ 140 องศาเซลเซียส เป็นระยะเวลา 6 ชั่วโมง สามารถทำให้อุปกรณ์นำส่งยาคงอยู่ในกระเพาะอาหารของกระต่ายได้นานถึง 10 ชั่วโมง และสามารถปลดปล่อยยาได้นานถึง 6 ชั่วโมง⁸



รูปที่ 5 A) ยาอะม็อกซิซิลลินแคปซูล B) ลักษณะของอุปกรณ์นำส่งยาในส่วนฝา และ C) ส่วนตัว D) รูปร่างหลังจากประกอบอุปกรณ์นำส่งยาทุกส่วนเข้าด้วยกัน E) ภาพขยายเพื่อแสดงให้เห็นถึงพื้นผิวของอุปกรณ์นำส่งยาที่มีลักษณะเป็นชั้น ๆ จากเครื่องพิมพ์สามมิติ (ภาพจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8)

นอกจากการนำส่งยาในรูปแบบแคปซูล ยาในรูปแบบเม็ด (tablet) ยังได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก เช่นการศึกษาของ Charoenying และ คณะ (2023)²¹ ได้ทำการศึกษาอุปกรณ์นำส่งยาตอมเพอริโดนชนิดเม็ด ดังรูปที่ 5 โดยอุปกรณ์นำส่งยาที่ผลิตขึ้นแบ่งออกเป็น 2 ส่วนหลักๆ คือ 1. ส่วนของฝาที่ทำหน้าที่กักเก็บอากาศเพื่อทำให้อุปกรณ์นำส่งยาสามารถลอยได้ผลิตจากพอลิแลคติกแอซิด (Polylactic acid) และ PVA ซึ่งสามารถกำหนดระยะเวลาลอยของอุปกรณ์ได้ขึ้นอยู่กับระยะทางของ PVA ด้วยคุณสมบัติของ PVA ที่สามารถละลายน้ำได้เมื่อ PVA ละลายหมดส่วนของฝาจะแยกออกจากกัน ทำให้ช่องกักเก็บอากาศถูกเปิดออกและทำให้อุปกรณ์นำส่งยาจมลงและสามารถถูกขับออกจากร่างกายได้ต่อไป 2. ส่วนของตัวที่ผลิตจาก PLA เป็นส่วนที่กำหนดอัตราเร็วในการปลดปล่อยยา ซึ่งกำหนดด้วยขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของรูที่ฐาน จากการศึกษาพบว่าอุปกรณ์นำส่งยาที่มีระยะทางของ PVA เท่ากับ 4.1 มิลลิเมตร สามารถลอยได้ประมาณ 24 ชั่วโมง และส่วนของตัวที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของรูเท่ากับ 4.5 มิลลิเมตร สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้ 24 ชั่วโมง

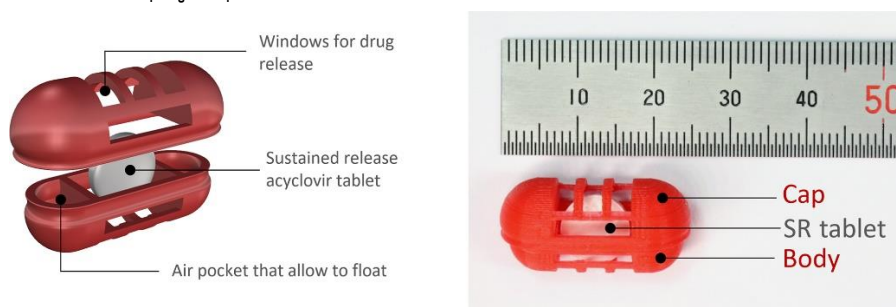


รูปที่ 6 A) ภาพตัดขวางของอุปกรณ์นำส่งยา B) ส่วนของฝาที่เปิดออกหลังจาก PVA ละลายจนหมด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 21)

1.3.2. อุปกรณ์นำส่งยาที่บรรจุยาเม็ดชนิดควบคุมการปลดปล่อยที่ผลิตขึ้นเอง

ส่วนใหญ่ยาเม็ดที่ผลิตขึ้นมาเองมักจะเติมสารช่วยในการควบคุมการปลดปล่อยของยาโดยอุปกรณ์นำส่งยาชนิดนี้จะคำนึงถึงรูปร่างและความสามารถในการลอยของอุปกรณ์นำส่งยาเพียงเท่านั้น เนื่องจากยาเม็ดที่ผลิตได้มีส่วนประกอบที่ช่วยในการควบคุมการปลดปล่อยของยาอยู่แล้ว

จากงานวิจัยของ Shin และคณะ (2019)⁴ ได้ศึกษาอุปกรณ์นำส่งยาที่ผลิตจากเครื่องพิมพ์สามมิติโดยใช้วัสดุคือ PLA ซึ่งเป็นวัสดุที่ไม่ชอบน้ำ (Hydrophobic polymer) ที่บรรจุยาอะซิโคลเวียร์ ชนิดเม็ดออกฤทธิ์เนิ่นที่ผลิตเองโดยใช้ HPMC ในการเป็นสารช่วยในการควบคุมการปลดปล่อยของยาดังรูปที่ 6 จากการทดลองพบว่า อุปกรณ์นำส่งยาสามารถลอยอยู่ในกระเพาะของสุนัขเป็นเวลาอย่างน้อย 12 ชั่วโมง และถูกกำจัดออกจากร่างกายของสุนัขภายใน 24 ชั่วโมง โดยยาเม็ดอะซิโคลเวียร์ ชนิดออกฤทธิ์เนิ่นสามารถปลดปล่อยยาได้นานถึงประมาณ 4 ชั่วโมง และจากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์เปรียบเทียบระหว่างยาเม็ดอะซิโคลเวียร์ชนิดออกฤทธิ์เนิ่นกับยาเม็ดอะซิโคลเวียร์ชนิดออกฤทธิ์เนิ่นที่บรรจุอยู่ในอุปกรณ์นำส่งยา พบว่ายาน้ำที่บรรจุอยู่ในอุปกรณ์นำส่งยามีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นกับเวลา (AUC) มากกว่ายาเม็ดที่ไม่ได้บรรจุอยู่ในอุปกรณ์นำส่งยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

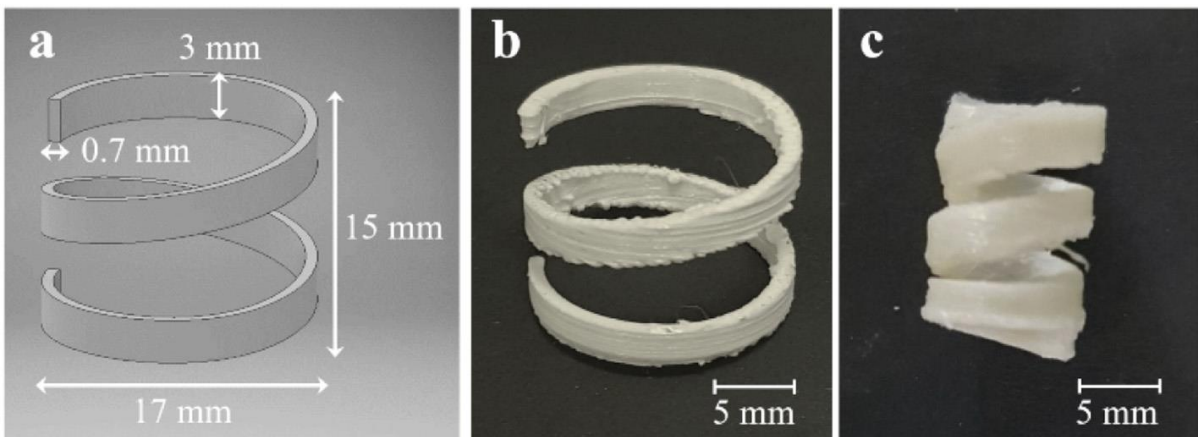


รูปที่ 7 แสดงภาพของอุปกรณ์นำส่งยาเพื่อเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารที่บรรจุยาอะซิโคลเวียร์ชนิดเม็ดออกฤทธิ์เนิ่น (ภาพจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4)

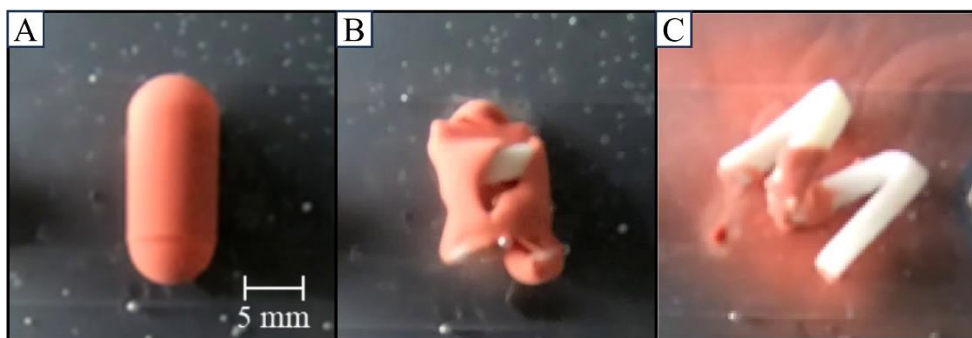
2. ระบบการพองและขยายตัว (swellable and expandable systems)

จากการศึกษาของ Melocchi และคณะ(2019)²² ใช้หลักการของพอลิเมอร์จำรูป (Shape-memory polymers) เมื่อพอลิเมอร์ถูกน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร จากการศึกษาเป็นการบรรจุยาอัลโลพูรินอลลงในฟิลลา

เมนด์ที่ประกอบไปด้วย PVA และกลีเซอรอลด้วยเครื่อง Hot-melt extrusion และจึงนำไปพิมพ์ด้วยเครื่องพิมพ์สามมิติชนิด FDM เป็นเกลียวรูปทรงกระบอก (Cylindrical Helix) ดังรูปที่ 7 โดยมีขนาดฐานที่กว้าง 17 มิลลิเมตร และสูง 15 มิลลิเมตร เพื่อให้สามารถคงอยู่ในกระเพาะอาหารโดยไม่ผ่านหลอดกระเพาะอาหารไปยังลำไส้เล็ก และบิดเป็นเกลียวเพื่อให้มีรูปร่างชั่วคราวที่มีขนาดเล็กก่อนนำไปบรรจุลงในแคปซูล จากการทดสอบการคืนรูปของพอลิเมอร์พบว่า เมื่อแคปซูลสัมผัสกับสารละลายกระเพาะอาหารพบว่าแคปซูลค่อยๆ ละลาย และพอลิเมอร์คืนรูปมาอยู่ในรูปร่างเดิมโดยใช้เวลาน้อยกว่า 10 นาที ดังรูปที่ 8 แต่จากการศึกษาการปลดปล่อยยาพบว่ายาอัลโลพูรินอลสามารถควบคุมการปลดปล่อยได้เพียง 90 นาที ซึ่งโดยทั่วไประยะเวลาที่อาหารคงอยู่ในกระเพาะอาหารก่อนจะเคลื่อนที่ไปที่ลำไส้เล็ก (Gastric emptying time) ใช้เวลา 120 นาที ดังนั้นการที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยได้เพียง 90 นาทีนั้นจึงไม่เหมาะสม จึงได้มีการพัฒนาสูตรตำรับโดยก่อนจะนำยาไปบรรจุลงในแคปซูลได้มีการนำไปเคลือบ Eudragit® RS/RL ในอัตราส่วน 1 ต่อ 1 เพื่อควบคุมระยะเวลาการปลดปล่อยให้นานขึ้น หลังจากเคลือบด้วย Eudragit® RS/RL พบว่ายาอัลโลพูรินอลสามารถควบคุมการปลดปล่อยได้ถึง 300 นาที ซึ่งเหมาะสมในการนำส่งเพื่อเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร เนื่องจากสามารถคงอยู่ในกระเพาะอาหารได้นานกว่า Gastric emptying time



รูปที่ 8 A) แสดงลักษณะของพอลิเมอร์รูปเกลียวทรงกระบอก B) ลักษณะของยาที่พิมพ์ด้วยเครื่องพิมพ์สามมิติชนิด FDM และ C) รูปร่างชั่วคราวที่เกิดจากการบิดด้วยมือก่อนนำไปบรรจุลงในแคปซูล (ภาพจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 22)

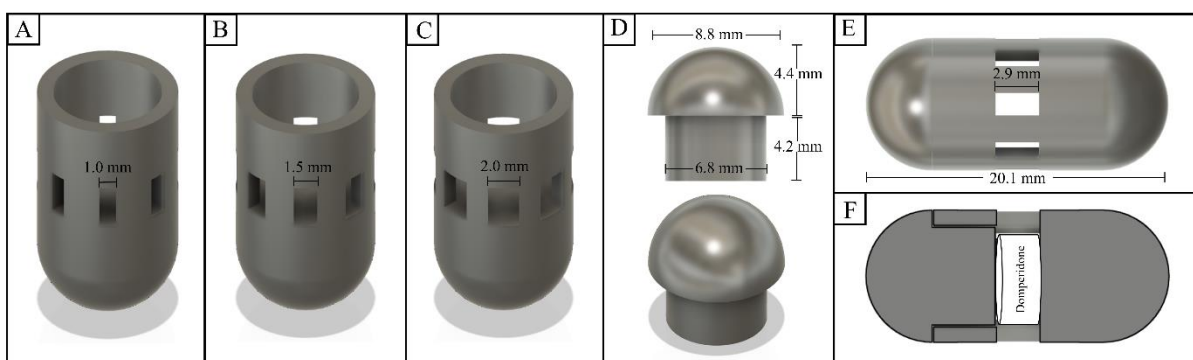


รูปที่ 9 รูปร่างของยาหลังจากบรรจุลงในแคปซูลในระยะเวลาที่ A) 0 B) 3 และ C) 10 นาที (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 22)

3. ระบบความหนาแน่นสูง (high-density systems)

จากการศึกษาของ Charoenying และคณะ (2022)²³ ได้ผลิตอุปกรณ์นำส่งยาชนิดความหนาแน่นสูงเพื่อนำส่งยาเม็ดดอมเพอริโดน โดยใช้เครื่องพิมพ์ชนิด FDM และวัสดุที่ใช้ในการพิมพ์เพื่อให้อุปกรณ์นำส่งยาชนิดนี้มีความหนาแน่นสูงคือ eSTEEL ฟิลาเมนต์ ที่ทำมาจาก PLA ที่ผสมผงของเหล็กลงไปเพื่อให้ฟิลาเมนต์มีความหนาแน่นที่สูงขึ้น และได้ผลิตอุปกรณ์นำส่งยาทั้งหมด 3 แบบ แตกต่างกันที่ขนาดของรูเพื่อใช้ในการปลดปล่อยคือ 1.0, 1.5 และ 2.0 มิลลิเมตร ดังรูปที่ 10 จากการทดลองพบว่าอุปกรณ์นำส่งยามีความหนาแน่นมากกว่า 2.4 g/cm³ และมีพื้นผิวที่ขรุขระเล็กน้อยเนื่องจากผงของเหล็กที่แทรกอยู่ในฟิลาเมนต์ ซึ่งอุปกรณ์นำส่งยาที่มีขนาดของรูเท่ากับ 1.5 มิลลิเมตรสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้โดยมียาปลดปล่อยออกมาถึงร้อยละ 98.8 ที่เวลา 12 ชั่วโมง

จากการศึกษาพบว่าเครื่องพิมพ์สามมิติสามารถนำมาประยุกต์ใช้กับการผลิตอุปกรณ์นำส่งยาชนิดความหนาแน่นสูงได้ แต่อย่างไรก็ตามจะต้องมีการศึกษาในขั้นสัตว์ทดลองหรือทางคลินิกเพื่อประเมินประสิทธิภาพอีกครั้ง



รูปที่ 10 อุปกรณ์นำส่งยาชนิดความหนาแน่นสูงที่มีขนาดของรูแตกต่างกันคือ A) 1.0, B) 1.5 และ C) 2.0 มิลลิเมตร D) ขนาดของส่วนฝา E) ขนาดของอุปกรณ์นำส่งยาหลังจากประกอบส่วนตัวและส่วนฝาเข้าด้วยกัน F) ภาพตัดขวางของอุปกรณ์นำส่งยาเพื่อแสดงให้เห็นถึงตำแหน่งของเม็ดยาดอมเพอริโดน (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 23)

บทสรุป

ปัจจุบันเทคโนโลยีการพิมพ์สามมิติเป็นส่วนสำคัญมากในการผลิตและการวิจัยทางด้านเภสัชกรรม จากที่กล่าวมาข้างต้น สามารถเห็นได้ชัดเจนถึงประสิทธิภาพของการนำเครื่องพิมพ์สามมิติมาใช้ในการพัฒนาระบบนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร ยารูปแบบนี้สามารถออกแบบได้หลากหลายรูปแบบ และมีประสิทธิภาพที่ช่วยให้ยาคงอยู่ในกระเพาะอาหารได้มากกว่าวิธีการผลิตยาเม็ดแบบเดิมที่มีข้อจำกัดหลายประการ ดังนั้นการนำเครื่องพิมพ์สามมิติมาใช้ในการพัฒนาระบบนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหาร เป็นการแสดงถึงศักยภาพที่น่าสนใจที่จะนำไปใช้ในกระบวนการผลิตในอุตสาหกรรมในอนาคต อย่างไรก็ตามการศึกษาด้านคลินิกในการนำส่งยาชนิดเพิ่มระยะเวลาคงอยู่ในกระเพาะอาหารยังคงเป็นสิ่งจำเป็น ก่อนที่จะนำระบบนำส่งยาเหล่านี้ไปใช้ในการรักษาผู้ป่วยจริงในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Chai X, Chai H, Wang X, Yang J, Li J, Zhao Y, et al. Fused deposition modeling (FDM) 3D printed tablets for Intragastric floating delivery of domperidone. *Sci Rep.* 2017;7(1):2829.
2. Nayak A, Malakar J, Sen K. Gastroretentive drug delivery technologies: Current approaches and future potential. *J Pharm Educ Res.* 2010;1(2):1-12.
3. Mandal UK, Chatterjee B, Senjoti FG. Gastro-retentive drug delivery systems and their in vivo success: A recent update. *Asian J Pharm Sci.* 2016;11(5):575-84.
4. Shin S, Kim TH, Jeong SW, Chung SE, Lee DY, Kim DH, et al. Development of a gastroretentive delivery system for acyclovir by 3D printing technology and its in vivo pharmacokinetic evaluation in Beagle dogs. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216875.
5. Chawla G, Gupta P, Koradia V, Bansal KA. Gastroretention: a means to address regional variability in intestinal drug absorption. *Pharm Technol.* 2003;27(7):50-68.
6. Lopes CM, Bettencourt C, Rossi A, Buttini F, Barata P. Overview on gastroretentive drug delivery systems for improving drug bioavailability. *Int J Pharm.* 2016;510(1):144-58.
7. Tan DK, Maniruzzaman M, Nokhodchi A. Advanced pharmaceutical applications of hot-melt extrusion coupled with fused deposition modelling (fdm) 3d printing for personalised drug delivery. *Pharmaceutics.* 2018;10(4).
8. Charoenying T, Patrojanasophon P, Ngawhirunpat T, Rojanarata T, Akkaramongkolporn P, Opanasopit P. Fabrication of floating capsule-in- 3D-printed devices as gastro-retentive delivery systems of amoxicillin. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2020;55.
9. Redwood B, Schoffer F, Garret B. Amsterdam, The Netherlands: Coers & Roest; 2017.
10. Li Q, Guan X, Cui M, Zhu Z, Chen K, Wen H, et al. Preparation and investigation of novel gastro-floating tablets with 3D extrusion-based printing. *Int J Pharm.* 2018;535(1-2):325-32.
11. Fu J, Yin H, Yu X, Xie C, Jiang H, Jin Y, et al. Combination of 3D printing technologies and compressed tablets for preparation of riboflavin floating tablet-in-device (TiD) systems. *Int J Pharm.* 2018;549(1-2):370-9.
12. Goyanes A, Buanz AB, Hatton GB, Gaisford S, Basit AW. 3D printing of modified-release aminosalicylate (4-ASA and 5-ASA) tablets. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015;89:157-62.
13. Goyanes A, Chang H, Sedough D, Hatton GB, Wang J, Buanz A, et al. Fabrication of controlled-release budesonide tablets via desktop (FDM) 3D printing. *Int J Pharm.* 2015;496(2):414-20.

14. Economidou SN, Pere CPP, Reid A, Uddin MJ, Windmill JFC, Lamprou DA, et al. 3D printed microneedle patches using stereolithography (SLA) for intradermal insulin delivery. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2019;102:743-55.
15. Ali Z, Türeyen EB, Karpat Y, Çakmakçı M. Fabrication of polymer micro needles for transdermal drug delivery system using DLP based projection stereo-lithography. *Procedia CIRP.* 2016;42:87-90.
16. Goyanes A, Fina F, Martorana A, Sedough D, Gaisford S, Basit AW. Development of modified release 3D printed tablets (printlets) with pharmaceutical excipients using additive manufacturing. *Int J Pharm.* 2017;527(1-2):21-30.
17. Goyanes A, Buanz AB, Basit AW, Gaisford S. Fused-filament 3D printing (3DP) for fabrication of tablets. *Int J Pharm.* 2014;476(1-2):88-92.
18. Joo Y, Shin I, Ham G, Abuzar SM, Hyun S-M, Hwang S-J. The advent of a novel manufacturing technology in pharmaceuticals: superiority of fused deposition modeling 3D printer. *Int J Pharm Investig.* 2019;50(2):131-45.
19. Patrojanasophon P, Charoenying T, Opanasopit P. Chapter 3 - Gastroretentive drug delivery approaches: concepts, approaches, and applications. In: Nayak AK, Hasnain MS, Laha B, Maiti S, editors. *Advanced and Modern Approaches for Drug Delivery: Academic Press; 2023.* p.77-90.
20. Charoenying T, Patrojanasophon P, Ngawhirunpat T, Rojanarata T, Akkaramongkolporn P, Opanasopit P, editors. Floating ability and drug release profile evaluation from 3D printed caplets. *The 12th Annual Conference of Northeastern Pharmacy Research 2020: Transformation of Pharmacy Profession in The Digital Era; 2020; Ubon Ratchathani University.*
21. Charoenying T, Opanasopit P, Ngawhirunpat T, Rojanarata T, Akkaramongkolporn P, Patrojanasophon P. Development of a novel tablet-shaped floating 3D-printed device with adjustable floating time as floating drug delivery systems provided zero-order release kinetics. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2023;84.
22. Melocchi A, Ubaldi M, Inverardi N, Briatico-Vangosa F, Baldi F, Pandini S, et al. Expandable drug delivery system for gastric retention based on shape memory polymers: Development via 4D printing and extrusion. *Int J Pharm.* 2019;571:118700.
23. Charoenying T, Chaksmithanont P, Panomsuk S, Nattapulwat N, Plianwong S, Patrojanasophon P, et al. Fabrication of a novel high-density three-dimensional (3d)-printed device for domperidone tablets. *Thai Bull Pharm Sci.* 2022;18(1):97-105.