



บทความการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์  
เรื่อง การนำส่งยาผ่านเยื่อเมือก  
(Mucosal Drug Delivery)

รหัส 1017-1-000-003-06-2560  
จำนวนหน่วยกิต 1.5 หน่วยกิต  
วันที่รับรอง 7 มิถุนายน 2560  
วันที่หมดอายุ 6 มิถุนายน 2561

ผู้เขียน อ.ดร.ภญ.เกศินี เนตรสมบูรณ์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

### วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ผู้อ่านบทความทราบหลักการเบื้องต้นของกระบวนการดูดซึมยาที่ให้ผ่านวิธีการบริหารต่างๆ นอกเหนือจากการฉีด
2. เพื่อให้ผู้อ่านบทความทราบถึงความสำคัญของตัวกีดขวางในการดูดซึมยา
3. เพื่อให้ผู้อ่านบทความรู้จักระบบนำส่งยาที่พัฒนาเพื่อเพิ่มปริมาณการดูดซึมยาผ่านเยื่อเมือก

### บทคัดย่อ

ชั้นเมือก (mucus layer) เป็นตัวกีดขวางการดูดซึมยาซึ่งพบได้หลายบริเวณทั่วร่างกาย การพัฒนาระบบนำส่งยาที่มีสมบัติเพิ่มระยะเวลาในการอยู่บริเวณชั้นเมือกได้นานขึ้น หรือ สามารถแพร่ผ่านชั้นเมือกเพื่อเข้าใกล้เซลล์ที่อยู่ใต้ชั้นเมือกได้นั้น สามารถเพิ่มการดูดซึมของยาเข้าสู่ร่างกายและลดความถี่ในการให้ยาได้ การใช้ระบบนำส่งยาที่มีสมบัติเพิ่มระยะเวลาในการอยู่บริเวณชั้นเมือกมีประโยชน์สำหรับการนำส่งยาไปยังชั้นเมือกที่มีลักษณะบาง ในขณะที่การใช้ระบบนำส่งยาที่มีความสามารถในการแพร่ผ่านชั้นเมือก สามารถนำส่งยาที่มีสมบัติชอบไขมันให้เคลื่อนผ่านชั้นเมือกที่มีความหนาเพื่อเข้าใกล้กับบริเวณที่เกิดการดูดซึมยาได้ ดังนั้นการเลือกระบบนำส่งยาสู่เยื่อเมือกที่เหมาะสมจึงจำเป็นต้องพิจารณาถึงสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของตัวยาสำคัญและลักษณะทางกายภาพของบริเวณที่ต้องการนำส่ง เช่น ความหนาของชั้นเมือก อัตราการหมุนเวียนของชั้นเมือก ความเป็นกรดต่าง เป็นต้น

### คำสำคัญ

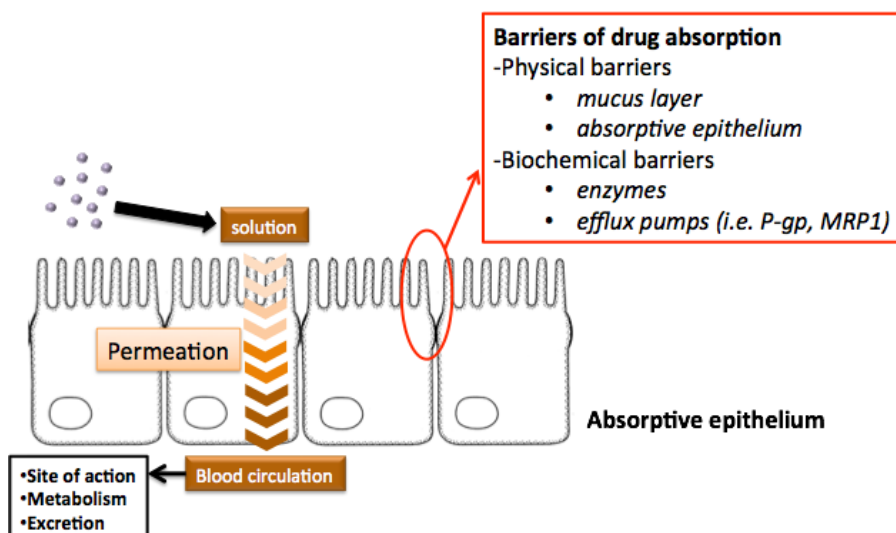
ชั้นเมือก, เมือก (mucus), การดูดซึมยา, ระบบนำส่งยา

## บทนำ

การบริหารยาโดยวิธีการฉีดจัดเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพสูงเนื่องจากตัวยาทั้งหมดจะถูกนำส่งเข้าไปยังหลอดเลือดโดยตรง อย่างไรก็ตามการบริหารยาโดยวิธีดังกล่าวอาจไม่เป็นที่พึงพอใจของผู้ป่วยจากความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นระหว่างการบริหารยา ดังนั้นจึงมีการพัฒนาระบบนำส่งยาผ่านช่องทางอื่นๆ เพื่อเพิ่มความพึงพอใจในการใช้ยาของผู้ป่วย เช่น การให้รับประทาน (oral administration) การให้ยาผ่านกระพุ้งแก้มหรือใต้ลิ้น (buccal and sublingual administration) การให้ยาทางจมูก (nasal administration) เป็นต้น

ในกระบวนการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกายผ่านวิธีการบริหารยาต่างๆ ที่ไม่ใช้การฉีดนั้น เช่นการให้ยาในรูปแบบเม็ดโดยการรับประทาน เม็ดยาจะแตกตัวในระบบทางเดินอาหาร จากนั้นตัวยาสำคัญจะต้องละลายและแพร่ผ่านตัวกีดขวางทางกายภาพ ได้แก่ ชั้นเมือกและเซลล์ลำไส้เล็ก นอกจากนี้ตัวยาจะต้องคงตัวต่อตัวกีดขวางทางกายภาพและทางชีวเคมี เช่น เอนไซม์ หรือทนต่อการถูกขับออกจากเซลล์โดยตัวพาโปรตีน (protein transporter) ที่อยู่บริเวณด้านบนของเซลล์ลำไส้เล็ก ก่อนที่จะถูกดูดซึมผ่านเนื้อเยื่อและเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตเพื่อออกฤทธิ์ในการรักษาต่อไป (รูปที่ 1) ในส่วนของรูปแบบยาน้ำหรือรูปแบบยาเตรียมที่ตัวยาสำคัญอยู่ในรูปสารละลายนั้น ตัวยาสำคัญไม่จำเป็นต้องผ่านกระบวนการแตกตัวและละลาย แต่จะต้องแพร่ผ่านตัวกีดขวางทางกายภาพและตัวกีดขวางทางชีวเคมีเพื่อเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตเพื่อออกฤทธิ์เช่นกัน

ดังที่ได้กล่าวมาข้างต้น ตัวกีดขวางทางกายภาพตัวหนึ่งที่มีผลต่อกระบวนการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกายได้แก่ “ชั้นเมือก (mucus layer)” ซึ่งชั้นเมือกนี้สามารถพบได้หลายบริเวณในร่างกาย เช่น ตา ช่องปาก จมูก ระบบทางเดินหายใจ และระบบทางเดินอาหาร เป็นต้น โดยชั้นเมือกในร่างกายทำหน้าที่ปกคลุมและปกป้องเซลล์ที่อยู่ด้านล่างไม่ให้เสียสภาพจากการสัมผัสกับสารคัดหลั่ง หรือสารพิษที่เข้าสู่ร่างกาย ส่วนประกอบหลักของชั้นเมือกคือ น้ำ ซึ่งมีปริมาณสูง



รูปที่ 1: แผนภาพแสดงกระบวนการดูดซึมยาเมื่อให้ในรูปแบบยาเม็ดชนิดรับประทาน

ถึงร้อยละ 95 โดยน้ำหนัก<sup>1</sup> นอกจากนี้จะมีส่วนประกอบอื่นๆ (ร้อยละ 5) ได้แก่ เส้นใยมิวซิน สารกลุ่มโปรตีน ไขมัน แบคทีเรีย และเศษเซลล์ เป็นต้น<sup>2-4</sup> เมื่อพิจารณาจากส่วนประกอบของชั้นเมือกแล้วจะเห็นได้ว่าตัวชั้นเมือกเป็นอุปสรรคในการนำส่งยาเข้าสู่ร่างกาย ดังนั้นนักวิจัยจึงได้พัฒนาระบบนำส่งยาเพื่อเพิ่มการดูดซึมยาเข้าสู่ร่างกายโดยใช้กลยุทธ์ที่ทำให้ยาอยู่บริเวณ ชั้นเมือกได้นานมากขึ้น และ/หรือ ทำให้ตัวยาสสามารถแพร่ผ่านชั้นเมือกลงไปอยู่ใกล้บริเวณที่ยาจะถูกดูดซึม ซึ่งจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไป

### ชั้นเมือก (Mucus layer)

เมือกในร่างกายโดยส่วนใหญ่ผลิตจาก goblet cell, mucus secretory cell หรือ submucosal gland ที่พบในบริเวณต่างๆ ของร่างกาย ซึ่งมีความหนาและสมบัติความเป็นกรดต่างที่แตกต่างกันขึ้นอยู่กับสภาพแวดล้อมของบริเวณที่พบชั้นเมือก ตัวอย่างเช่น ความหนาของชั้นเมือกที่พบในลำไส้เล็กในขณะที่ไม่มีอาหารจะแตกต่างจากขณะที่มีอาหารอยู่ นอกจากนี้ ชนิดและลักษณะของอาหารที่รับประทานสามารถส่งผลกระทบต่อความหนาของชั้นเมือกได้เช่นกัน อย่างไรก็ตาม เมือกในบางบริเวณของร่างกายไม่ได้ผลิตจากเซลล์ที่กล่าวมาข้างต้น เช่น ชั้นเมือกที่ตาเกิดจากเยื่อตัวเป็นฟิล์มของน้ำตาเพื่อป้องกันไม่ให้ดวงตาแห้ง หรือชั้นเมือกบริเวณช่องคลอดที่เกิดจากการรวมตัวกันของของเหลวในช่องคลอด (cervical fluid) เป็นต้น

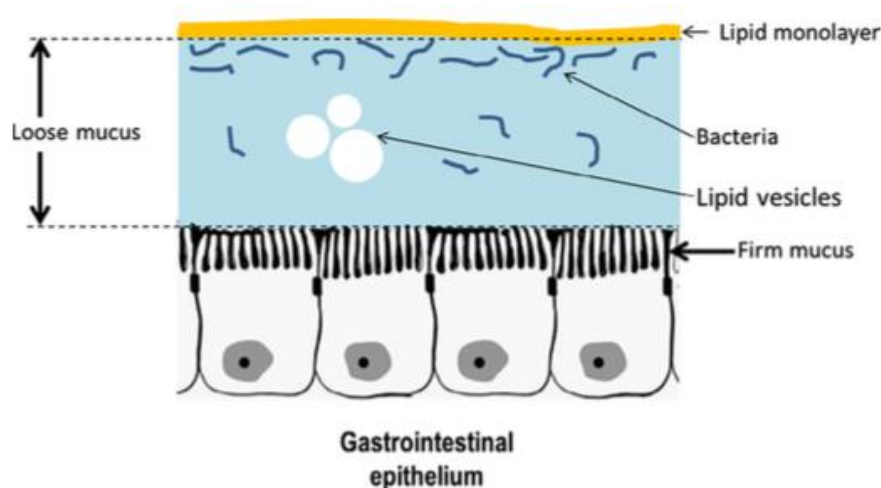
อัตราการหมุนเวียนของชั้นเมือกเป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่มีผลต่อการดูดซึมของตัวยาสำคัญ โดยอัตราการหมุนเวียนของชั้นเมือกเริ่มต้นนับจากระยะเวลาที่เมือกถูกสร้างขึ้นมาปกคลุมเนื้อเยื่อจนกระทั่งถูกกำจัดออกและทดแทนด้วยเมือกที่สร้างใหม่<sup>5, 6</sup> โดยทั่วไปแล้วอัตราการหมุนเวียนของชั้นเมือกจะขึ้นกับความหนา โดยชั้นเมือกที่บางจะมีอัตราการหมุนเวียนเร็วกว่าชั้นเมือกที่หนา<sup>7</sup> ดังแสดงในตารางที่ 1 ซึ่งข้อมูลที่แสดงในตารางได้มาจากการรวบรวมผลงานวิจัยหลายฉบับที่มีการตรวจสอบสมบัติทางกายภาพของเมือกในมนุษย์

โดยทั่วไปแล้วเมือกที่สร้างจาก goblet cell, mucus secretory cell หรือ submucosal gland นั้นมีสมบัติเป็นกลาง จากข้อมูลที่แสดง (ตารางที่ 1) จะเห็นได้ว่าความเป็นกรดต่างของเมือกมีสมบัติเป็นกรดอ่อนค่อนข้างเป็นกลางในทุกบริเวณรวมไปถึงในกระเพาะอาหารที่มีน้ำย่อยที่มีสมบัติเป็นกรด ดังที่ได้กล่าวมาข้างต้นว่าชั้นเมือกมีหน้าที่ป้องกันเซลล์ที่อยู่ด้านล่าง เมื่อพิจารณาจากลักษณะทางกายภาพของชั้นเมือก (รูปที่ 2) พบว่าบริเวณผิวด้านบนของชั้นเมือกถูกปกคลุมด้วยชั้นไขมัน ทำหน้าที่ป้องกันไม่ให้เกิดในกระเพาะอาหารเข้ามาเปลี่ยนแปลงสมบัติความเป็นกรดต่างของชั้นเมือกและปกป้องเซลล์กระเพาะอาหารไม่ให้ถูกทำลายจากสภาวะที่เป็นกรดจากน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร

ตารางที่ 1: ลักษณะทางกายภาพของเมือกในร่างกายมนุษย์ (ดัดแปลงจาก Netsomboon และ Bernkop Schnürch<sup>8)</sup>)

| บริเวณ           | ความหนา<br>ทั้งหมด<br>(ไมครอน) | Firm mucus<br>layer (ไมครอน) | Loose mucus<br>layer (ไมครอน) | pH      | อัตราการ<br>หมุนเวียน |
|------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------|-----------------------|
| กระพุ้งแก้ม      | 70-100                         | 70-100                       | 28                            | 6.5-7.5 | 12-24 ชั่วโมง         |
| โพรงจมูก         | 10-15                          | 6                            | 4-9                           | 5.5-6.5 | 6 มิลลิเมตรต่อนาที    |
| ตา               | 0.02-0.05                      | -                            | -                             | 7.8     | 5.5-7.7 นาที          |
| กระเพาะ<br>อาหาร | 30-300                         | 110.5±37                     | -                             | 6.4±0.2 | 24-48 ชั่วโมง         |
| ลำไส้เล็ก        | 150-400                        | 15.5±4.5                     | -                             | 5.5-7.5 |                       |
| ลำไส้ใหญ่        | 30-280                         | 5-13                         | -                             | 7.0     |                       |

เมื่อพิจารณาจากลักษณะทางกายภาพ ความหนา และอัตราการหมุนเวียนจะสามารถแบ่งชั้นเมือกได้เป็น 2 ชนิดได้แก่ loose mucus layer และ firm mucus layer (รูปที่ 2) โดย loose mucus layer จะพบบริเวณผิวหน้าของกระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก ลำไส้ใหญ่ และระบบทางเดินหายใจเป็นต้น<sup>9, 10</sup> ซึ่ง loose mucus layer นี้จะสามารถหลุดลอกออกจากเนื้อเยื่อได้ง่ายด้วยแรงเฉือน (shear) ในขณะที่ firm mucus layer จะเกี่ยวพันแน่นกับเนื้อเยื่อหลุดลอกได้ยาก ซึ่งจะมีประโยชน์ในการป้องกันเนื้อเยื่อจากเชื้อแบคทีเรีย และสารพิษต่างๆ อย่างไรก็ตามชั้นเมือกทั้งสองชนิดนี้เป็นอุปสรรคสำคัญต่อการดูดซึมของยาเข้าสู่ร่างกายโดยเฉพาะยาที่ละลายน้ำได้น้อย หรือยาที่ชอบไขมัน (hydrophobic drug) จะไม่สามารถแพร่ผ่านชั้นเมือกลงไปยังเนื้อเยื่อเพื่อเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตได้ นักวิจัยจึงได้พยายามพัฒนาระบบนำส่งยาเพิ่มการดูดซึมของยาผ่านชั้นเมือก โดยอาศัยหลักการที่ทำให้ยาอยู่บริเวณที่จะถูกดูดซึมได้นานขึ้น และ/หรือ พัฒนาระบบนำส่งยาให้สามารถเคลื่อนผ่านชั้นเมือกลงไปใกล้กับเนื้อเยื่อภายใต้ชั้นเมือก



รูปที่ 2 ลักษณะทางกายภาพของ loose mucus layer และ firm mucus layer

## Mucoadhesive drug delivery

ระบบนำส่งยาแบบ mucoadhesive อาศัยหลักของแรงยึดเกาะระหว่างระบบนำส่งยาและเยื่อเมือก<sup>1, 11</sup> การใช้ mucoadhesive drug delivery นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ยาติดอยู่บริเวณที่จะเกิดการดูดซึมได้นานขึ้น ทำให้สามารถลดความถี่ของการให้ยาได้ โดยทั่วไประบบนำส่งยาแบบ mucoadhesive จะมีพอลิเมอร์เป็นส่วนประกอบหลัก ซึ่งพอลิเมอร์จะเกิดปฏิสัมพันธ์กับส่วนประกอบของเมือกผ่านกลไกต่างๆ เช่น การสร้างพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bond formation), hydrophobic interaction, electrostatic interaction ระหว่างพอลิเมอร์ที่มีประจุบวกกับมิวซิน (mucin) ที่มีประจุลบ และ/หรือการเกี่ยวพันระหว่างสายพอลิเมอร์กับมิวซิน (chain entanglement) ทำให้ระบบนำส่งยาดังกล่าวอยู่ติดกับชั้นเมือกได้นานมากขึ้น พอลิเมอร์ที่มีสมบัติดังกล่าวและนิยมนำมาใช้เป็นส่วนประกอบของ mucoadhesive drug delivery ได้แก่ poly(acrylic acid), สารกลุ่ม alginate และอนุพันธ์, สารกลุ่มเซลลูโลสและอนุพันธ์, เพกติน และไคโตซาน เป็นต้น ในปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์กลุ่มนี้จำหน่ายในท้องตลาด โดยผลิตภัณฑ์ส่วนใหญ่จะบริหารโดยการติดกระพุ้งแก้ม (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2: ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ที่ใช้ระบบนำส่งยาแบบ mucoadhesive (ดัดแปลงจาก Reddy และคณะ<sup>12</sup>)

| ผู้ผลิต                       | ผลิตภัณฑ์                                            |
|-------------------------------|------------------------------------------------------|
| Columbia Laboratories Inc.    | Testosterone Buccal Tablet (Straint)                 |
| Britannia Pharmaceuticals Ltd | Prochlorperazine Buccal Tablet (Buccastem)           |
| Wyeth Pharma                  | Lorazepam Buccal Tablets (Temesta Expidet)           |
| Leo Pharmaceuticals           | Nicotine Mucoadhesive Tablet (Nicorette)             |
| Teijin Ltd.                   | Triamcinolone acetonide (Aftach)                     |
| Rhone-Poulenc Rorer           | Prochlorperazine Bioadhesive Buccal Tablet(Tementil) |
| Reckitt Benckiser             | Buprenorphine HCl Tablets (Subutex)                  |

## Mucopenetrating drug delivery

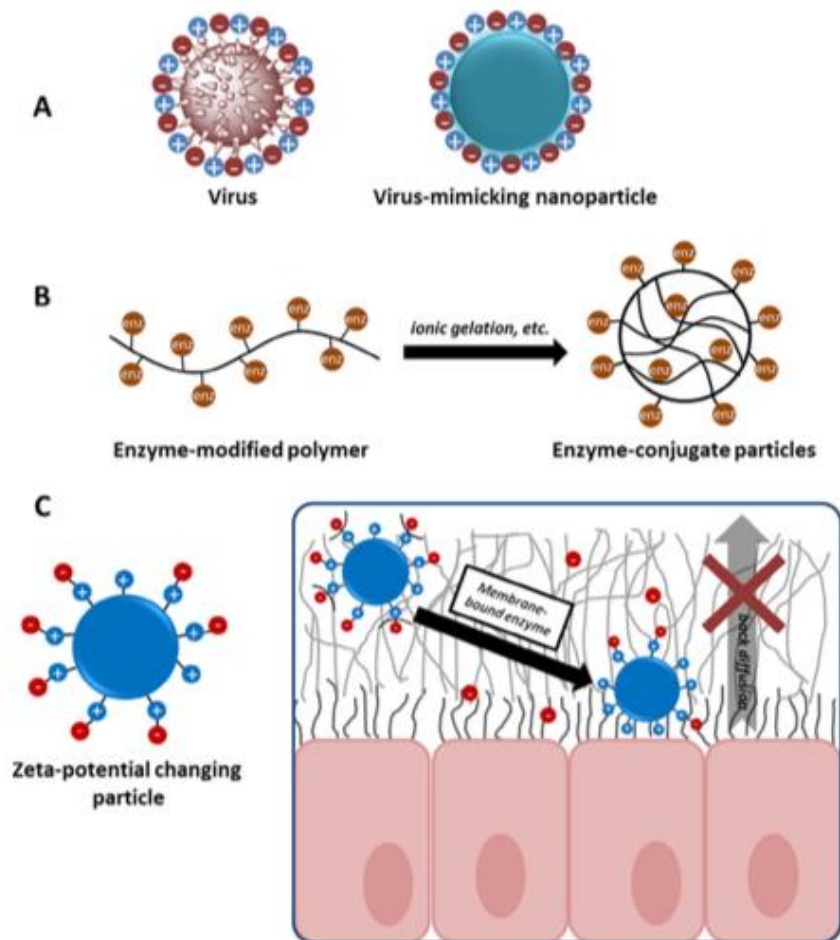
ระบบนำส่งยาแบบ mucopenetrating เป็นระบบนำส่งยาที่มีความสามารถในการแพร่ผ่านชั้นเมือก ทำให้ตัวยาสำคัญเคลื่อนผ่านชั้นเมือกและเข้าใกล้บริเวณที่ยาถูกดูดซึมได้<sup>13, 14</sup> ซึ่งแบ่งเป็น 2 ประเภทได้แก่ passive และ active systems

### 1. Passive mucopenetrating drug delivery system

ระบบนำส่งยาในรูปแบบนี้จะไม่มีปฏิสัมพันธ์กับชั้นเมือกหรือมีปฏิสัมพันธ์น้อยที่สุด อาศัยหลักการใช้พอลิเมอร์ชนิดประจุลบ หรือชนิดไม่มีประจุเคลื่อนบริเวณผิวของอนุภาคที่กักเก็บยาไว้ ดังนั้นผิวของอนุภาคดังกล่าวจะมีลักษณะลื่น ทำให้อนุภาคสามารถเคลื่อนตัวอยู่ในชั้นเมือกได้อย่างอิสระ โดยพอลิเมอร์ที่มีสมบัติดังกล่าวได้แก่ polyethylene glycol และ poloxamer<sup>15</sup> นอกจากนี้การออกแบบปรับผิวของอนุภาคที่ใช้นำส่งยาให้มีสมบัติคล้ายไวรัส (รูปที่ 3A) ซึ่งทำได้โดยการปรับผิวของอนุภาคให้มีประจุบวกและประจุลบอย่างหนาแน่นและมีประจุรวมเป็นศูนย์ก็ทำให้อนุภาคดังกล่าวเคลื่อนตัวอยู่ในชั้นเมือกได้อย่างอิสระเช่นกัน<sup>16</sup>

### 2. Active mucopenetrating drug delivery system

ระบบนำส่งยาในรูปแบบ active mucopenetrating drug delivery เป็นระบบนำส่งยาที่มีปฏิสัมพันธ์กับชั้นเมือกโดยเป็นระบบนำส่งยาที่ประกอบไปด้วยสารหรือเอนไซม์ที่สามารถลดความหนืดของชั้นเมือกได้ (รูปที่ 3B) เช่น เอนไซม์ทริปซิน (trypsin), เอนไซม์พาเพน (papain) และ เอนไซม์โบรมีเลน (bromelain)<sup>17-20</sup>, สารกลุ่ม N-acetyl-cysteine, N-dodecyl-4-mercaptobutanimidamine, 2-mercapto-N-octylacetamide<sup>21</sup> เป็นต้น



รูปที่ 3: โครงสร้างของระบบนำส่งยาที่เลียนแบบไวรัส (A), ระบบนำส่งยาที่ประกอบด้วยเอนไซม์ (B) และระบบนำส่งยาชนิดเปลี่ยนแปลงประจุได้ (C)

### Mucoadhesive-mucopenetrating drug delivery

เมื่อพิจารณาจากสมบัติของ mucoadhesive และ mucopenetrating drug delivery systems แล้วจะเห็นได้ว่ามีข้อดีและข้อเสียแตกต่างกัน ดังนั้นนักวิจัยจึงได้พยายามนำข้อดีของแต่ละระบบมาพัฒนาต่อ จึงได้เป็นระบบนำส่งยาที่รวมสมบัติของทั้งสองระบบข้างต้นเข้าด้วยกัน ตัวอย่างของระบบนำส่งยาชนิดนี้ ได้แก่ อนุภาคที่สามารถเปลี่ยนแปลงประจุได้ (zeta-potential changing particle)<sup>22</sup> ทำได้โดยกักเก็บยาไว้ในอนุภาคที่มีการปรับเปลี่ยนบริเวณผิว โดยเชื่อมต่อกับพอลิเมอร์ที่มีประจุบวกและประจุลบตามลำดับ (รูปที่ 3C) เมื่ออนุภาคดังกล่าวเข้าไปอยู่ในชั้นเมือก ประจุลบจะทำหน้าที่หลักมิวซินซึ่งมีประจุลบ ทำให้อนุภาคสามารถเคลื่อนตัวในชั้นเมือกได้อย่างอิสระในช่วงเวลาหนึ่ง อนุภาคบางส่วนจะเคลื่อนเข้าใกล้เนื้อเยื่อหรือเซลล์ที่อยู่ใต้ ชั้นเมือก จากนั้นเอนไซม์เอสเทอร์จะตัดพันธะที่เชื่อมระหว่างพอลิเมอร์ประจุบวกและประจุลบ ให้เหลือเพียงประจุบวกที่ติดอยู่กับอนุภาค ส่งผลให้ประจุบวกบนอนุภาคจับกับประจุลบของมิวซิน และตรึงอนุภาคดังกล่าวไว้ที่บริเวณใกล้เนื้อเยื่อหรือเซลล์ที่จะดูดซึมยา<sup>23, 24</sup>



## สรุป

ระบบนำส่งยาแบบ mucoadhesive และ mucopenetrating มีประสิทธิภาพในการเพิ่มการดูดซึมของยาที่ให้ผ่านชั้นเมือก อย่างไรก็ตาม การเลือกใช้ระบบนำส่งยาแต่ละชนิดให้ได้ประสิทธิภาพสูงสุด จำเป็นจะต้องพิจารณาปัจจัยอื่นร่วมด้วย ซึ่งได้แก่ สมบัติทางเคมีกายภาพของตัวยา และลักษณะทางกายภาพและเคมีของชั้นเมือกที่อยู่บริเวณต่างๆ เช่น ความหนา อัตราการหมุนเวียน ความเป็นกรดต่าง

## เอกสารอ้างอิง

1. Serra L, Doménech J, Peppas N. Engineering design and molecular dynamics of mucoadhesive drug delivery systems as targeting agents. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2009;71(3):519-528.
2. Johansson MV, Ambort D, Pelaseyed T, Schütte A, Gustafsson J, Ermund A, et al. Comparison and functional role of the mucus layers in the intestine. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2011;68(22):3635-3641.
3. Moghissi K, Neuhaus OW, Stevenson CS. Composition and properties of human cervical mucus, I. Electrophoretic separation and identification of proteins. *Journal of Clinical Investigation* 1960;39(9):1358-1363.
4. Coles SJ, Bhaskar KR, O'Sullivan DD, Neill KH, Reid LM. Airway mucus: composition and regulation of its secretion by neuropeptides in vitro. *Ciba Foundation Symposium* 1984;109:40-60.
5. Rubinstein A, Tirosh B. Mucus gel thickness and turnover in the gastrointestinal tract of the rat: Response to cholinergic stimulus and implication for mucoadhesion. *Pharmaceutical Research* 1994;11(6):794-799.
6. Johansson MEV. Fast renewal of the distal colonic mucus layers by the surface goblet cells as measured by *in vivo* labeling of mucin glycoproteins. *PLoS ONE* 2012;7(7).
7. Zhang H, Shahbazi MA, Almeida PV, Santos HA. Mucus as a barrier for biopharmaceuticals and drug delivery systems, in: Neves JD, Sarmiento B (Eds.), *Mucosal Delivery of Biopharmaceuticals: Biology, challenges and strategies*, vol 19, Springer, New York, 2014.
8. Netsomboon K, Bernkop-Schnürch A. Mucoadhesive vs. mucopenetrating particulate drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2016;98:76-89.
9. Atuma C, Strugala V, Allen A, Holm L. The adherent gastrointestinal mucus gel layer: Thickness and physical state *in vivo*. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 2001;280(5):G922-G929.



10. Smith DJ, Gaffen EA, Blake JR. Modelling mucociliary clearance. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2008;163(1-3):178-188.
11. Shaikh R, Singh TRR, Garland MJ, Woolfson AD, Donnelly RF. Mucoadhesive drug delivery systems. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* 2011;3(1):89-100.
12. Reddy PC, Chaitanya KSC, Rao YM. A review on bioadhesive buccal drug delivery systems: current status of formulation and evaluation methods. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 2011;19(6): 385-403.
13. Lai SK, Wang YY, Hanes J. Mucus-penetrating nanoparticles for drug and gene delivery to mucosal tissues. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2009;61(2):158-171.
14. Maisel M, Ensign L, Reddy M, Cone R, Hanes J. Effect of surface chemistry on nanoparticle interaction with gastrointestinal mucus and distribution in the gastrointestinal tract following oral and rectal administration in the mouse. *Journal of Controlled Release* 2015;197:48-57.
15. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen S. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, fifth ed., The Pharmaceutical Press and the American Pharmacist Association, London, UK, 2006.
16. Michen B, Graule T. Isoelectric points of viruses. *Journal of Applied Microbiology* 2010;109(2):388-397.
17. Müller C, Leithner, Hauptstein S, Hintzen F, Salvenmoser W, Bernkop-Schnürch A. Preparation and characterization of mucus-penetrating papain/poly(acrylic acid) nanoparticles for oral drug delivery applications. *Journal of Nanoparticle Research* 2012;15(1):1-13.
18. Müller C, Perera G, König V, Bernkop-Schnürch A. Development and *in vivo* evaluation of papain-functionalized nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2014;87(1):125-131.
19. Köllner S, Dünnhaupt S, Waldner C, Hauptstein S, Pereira de Sousa I, Bernkop-Schnürch A. Mucus permeating thiomers nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2015;97:265-272.
20. Pereira de Sousa I, Cattoz B, Wilcox MD, Griffiths PC, Dalglish R, Rogers S, et al. Nanoparticles decorated with proteolytic enzymes, a promising strategy to overcome the mucus barrier. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2015;97:257-264.
21. Rohrer J, Partenhauser A, Hauptstein S, Galati C, Matuszczak B, Abdulkarim M, et al. Mucus permeating thiolated self-emulsifying drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2016;98:90-97.
22. Bonengel S, Prüfer F, Perera G, Schauer J, Bernkop-Schnürch A. Polyethylene imine-6-phosphogluconic acid nanoparticles-a novel zeta-potential changing system. *International Journal of Pharmaceutics* 2015;483(1-2):19-25.

23. Bansil R, Turner BS. Mucin structure aggregation, physiological functions and biomedical applications. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* 2006;11(2-3):164-170.
24. Crater JS, Carrier RL. Barrier properties of gastrointestinal mucus to nanoparticle transport. *Macromolecular Bioscience* 2010;10(12):1473-1483.