



บทความฟื้นฟูวิชาการ ออนไลน์ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

การนำส่งยาผ่านดวงตาด้วยไมโครนีเดิลส์

Microneedles for ocular drug delivery

ภูวามินทร์ สุริยาอัมพร¹, วรณันท์ รังสิมาวงศ์², ธนะเศรษฐ์ ง้าวhirunpat^{1*}

¹คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

²คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

*ติดต่อผู้พิมพ์: ngawhirunpat_t@su.ac.th

Phuvamin Suriyaamporn¹, Worranan Rangsimawong², Tanasait Ngawhirunpat¹

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

²Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University

*Corresponding author: ngawhirunpat_t@su.ac.th

รหัส 1006-1-000-002-04-2562

จำนวนหน่วยกิต 2.50 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 5 เมษายน 2562

วันที่หมดอายุ : 4 เมษายน 2563

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ทราบถึงความสำคัญ และข้อจำกัดในการนำส่งยาผ่านดวงตา
2. เพื่อให้ทราบถึงรูปแบบเภสัชภัณฑ์ที่ใช้รักษาโรคทางดวงตา และเทคนิคเพิ่มการนำส่งยาผ่านทางตาโดยใช้ไมโครนีเดิลส์ชนิดต่าง ๆ

บทคัดย่อ

โรคทางตาเป็นหนึ่งในปัญหาสุขภาพที่สำคัญทั่วโลก โรคทางตาส່ว่นหน้า (anterior segment diseases) เป็นสาเหตุที่ทำให้สูญเสียสมรรถภาพในการมองเห็นอย่างร้ายแรงหรือการมองเห็นผิดปกติไป ในขณะที่โรคทางตาส່ว่นหลัง (posterior segment diseases) นำไปสู่การสูญเสียการมองเห็นอย่างถาวรและตาบอด การรักษาโรคทางตาด้วยการใช้ยานั้นเป็นเรื่องที่ค่อนข้างยาก การนำส่งยาผ่านดวงตาเพื่อการรักษาที่จำเพาะภายในลูกตามีชีวประสิทธิผล (bioavailability) ต่ำ เนื่องจากถูกจำกัดโดยเนื้อเยื่อที่กั้นผ่านทางกายวิภาคและสรีรวิทยาของดวงตา ยกตัวอย่างเช่น เยื่อที่กั้นผ่านเนื้อเยื่อบุผิวของกระจกตาเป็นเยื่อที่กั้นผ่านสำคัญของลูกตาส່ว่นหน้า และเยื่อที่กั้นผ่านที่ตาขาวเป็นเยื่อที่กั้นผ่านสำคัญของลูกตาส່ว่นหลัง ระบบการนำส่งยาผ่านดวงตาแบบทั่วไป เช่น ยาหยอดตา (topical eye drops) ยากินหรือฉีดเพื่อให้เข้าสู่กระแสเลือด (oral or injection for systemic) ยาฉีดผ่านดวงตา (intraocular routes) มีประสิทธิภาพน้อยและมีผลข้างเคียงมาก โดยเฉพาะการบริหารยาฉีดผ่านดวงตาอาจทำให้เลือดออกภายในดวงตาได้ ดังนั้น เพื่อเอาชนะข้อจำกัดของเยื่อที่กั้นผ่านในดวงตาและเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งยา ไมโครนีเดิลส์จึงถูกพัฒนาขึ้นเพื่อใช้ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพของเยื่อที่กั้นผ่านของดวงตา โดยการสร้างช่องทางนำส่งยาบนผิวดวงตาและเพิ่มความสามารถในการซึมผ่านของยาผ่านดวงตา ไมโครนีเดิลส์เป็นเทคโนโลยีขนาดเล็กที่รุกล้ำเข้าไปในดวงตาน้อย ทำให้เนื้อเยื่อตาได้รับอันตรายน้อยและมีความเสี่ยงการติดเชื้อต่ำกว่าการใช้การฉีดยาผ่านดวงตา การประยุกต์ใช้ไมโครนีเดิลส์ในทางดวงตานี้จึงถือว่าเป็นนวัตกรรมใหม่เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งยาผ่านดวงตา

คำสำคัญ: ไมโครนีเดิลส์ การส่งยาผ่านดวงตา กระจกตา ตาขาว เยื่อที่กั้นผ่านดวงตา

Abstract

Ocular diseases are one of the most important health problems in the worldwide. Anterior segment diseases cause serious vision impairment or morbidity, while posterior segment diseases lead to permanent loss of vision and blindness. The treatment of ocular diseases is quite difficult. Drug delivery to the eyes has low bioavailability to specific intraocular treatment limited by a number of inherent anatomical and physiological ocular barriers. For example, epithelium cornea barrier is a significant barrier at the anterior segment of eyes, and sclera barrier is a significant barrier at the posterior segment. Conventional ocular drug delivery systems such as topical eye drops, oral or injection for systemic and intraocular routes have low efficacy and many side effects, especially an invasive ocular injection might cause hemorrhage in the eyes. To overcome these barriers and improve ocular drug bioavailability, microneedles have been developed to modify the physiological ocular barriers by creating transport pathways and enhance the permeability of ocular drugs. Microneedles are micron scale technology that minimizes invasion of ocular tissue lead to less tissue damage and lower risk of infection than normal ocular injection. The application of microneedles in ophthalmology has also been explored as a novel physical method for improving ocular drug delivery.

Keywords: microneedles, ocular drug delivery, cornea, sclera, ocular barrier

บทนำ (Introduction)

โรคทางตาเป็นหนึ่งในโรคที่เป็นปัญหาสำคัญทั่วโลกที่ทำลายสุขภาพและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย องค์การอนามัยโลก (The World Health Organization; WHO) ได้สำรวจพบว่า ประชากรทั่วโลก 285 ล้านคน มีปัญหาทางด้านการมองเห็น โดยในจำนวนนี้ 39 ล้านคนมีปัญหาด้านตาบอด และอีก 246 ล้านคนมีปัญหาด้านการมองเห็นลดลง โรคทางตาสามารถจำแนกเป็นสองส่วนใหญ่ ๆ โดยใช้เลนส์ตาในการแบ่ง ได้แก่ โรคทางตาส່หน้า (anterior segment disease) และโรคทางตาส່หลัง (posterior segment disease) โรคทางตาส່หน้าส่วนใหญ่มักเป็นปัญหาสำคัญที่ทำให้การมองเห็นเปลี่ยนไปหรือผิดปกติ เช่น โรคการเกิดเส้นเลือดใหม่ที่กระจกตา (corneal neovascularization; CNV) โรคต้อหิน (glaucoma) โรคกระจกตาอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียหรือเชื้อรา (bacterial/fungal keratitis) โรคม่านตาอักเสบ (uveitis) โรคกระจกตาอักเสบจากการติดเชื้อเฮอร์ปีส์ซิมเพล็กซ์ไวรัส (**Herpes simplex keratitis**) โรคเปลือกหนังตาอักเสบ (blepharitis) และโรคตาแห้ง (dry eye syndrome) โรคทางตาส່หลังมักเป็นปัญหาสำคัญที่ทำให้เกิดปัญหาตาบอดถาวรถ้าไม่รีบทำการรักษา เช่น โรคจุดภาพชัดที่จอตาเสื่อมในผู้สูงอายุ (age-related macular degeneration; AMD) โรคเบาหวานขึ้นจอตา (diabetic retinopathy) โรคจอตาบวมจากภาวะโรคเบาหวาน (diabetic macular edema) โรคจอตาอักเสบจากการติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส (Cytomegalovirus retinitis) โรคการอักเสบของคอร์อยด์และจอตาอื่น ๆ (chorioretinal diseases)¹

โดยทั่วไป การรักษาโรคทางตาด้วยการใช้ยานั้นเป็นเรื่องที่ค่อนข้างยาก เพราะการนำส่งยาผ่านดวงตามีข้อจำกัดหลาย ๆ อย่างที่ทำให้การนำส่งยานั้นไม่สำเร็จ เช่น เนื้อเยื่อแก้วตาในดวงตา (ocular barrier) การกำจัดยาผ่านทางน้ำตา (lacrimal fluid turnover) กระบวนการเมแทบอลิซึมที่ดวงตา (ocular metabolism) และคุณลักษณะของยาที่นำส่ง (characteristics ocular drug) ซึ่งกระบวนการเหล่านี้ทำให้ยาไม่สามารถนำส่งเข้าสู่เป้าหมายได้ ส่งผลให้การรักษานั้นได้ผลลดลงหรือไม่ได้ผล²

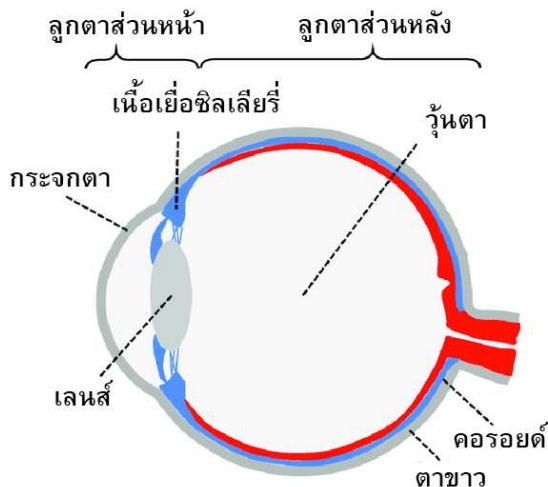
ในปัจจุบันมีเทคนิคหลายรูปแบบที่นำมาใช้นำส่งยารักษาโรคทางดวงตา เช่น ยาหยอดตาแบบน้ำ (topical solution) ยาขี้ผึ้งป้ายตา (topical ointment) รวมทั้งรูปแบบยารับประทานเพื่อให้ผ่านกระแสเลือด (systemic) อย่างไรก็ตาม วิธีการนำส่งยาเหล่านี้ให้ผลการรักษาโรคทางตาไม่ดีนัก เนื่องจากภายในดวงตามีเนื้อเยื่อแก้วตาหลายชนิด ทำให้ตัวยานี้ไม่สามารถผ่านหรือผ่านได้น้อย ซึ่งการเพิ่มขนาดยาเพื่อหวังผลให้ยาซึมผ่านหรือให้ผลการรักษาเพิ่มขึ้นนั้น อาจทำให้เกิดพิษได้ ดังนั้น การที่จะเอาชนะข้อจำกัดของเนื้อเยื่อแก้วตาเพื่อเพิ่มความสามารถในการนำส่งยาผ่านดวงตา ทำได้โดยใช้เข็มเพื่อทะลุผ่านเนื้อเยื่อแก้วตาล้น เช่น ยาฉีดเข้าที่ลูกตาด้านนอก (periocular injection) ยาฉีดเข้าที่ลูกตาด้านใน (intravitreal injection) ยาฝังในลูกตา (ocular implant) ถึงแม้ว่าการฉีดยาเข้าไปในดวงตาจะทำให้ผลการรักษาดีขึ้นและใช้ขนาดยาน้อยลง แต่เป็นวิธีที่ค่อนข้างอันตรายและมีผลข้างเคียงมาก เช่น ทำให้เจ็บปวดไม่สบายตาหลังการรักษา มีเลือดออกในดวงตา ความดันในลูกตาสูงขึ้น นอกจากนี้ ความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วยอาจลดลง เนื่องจากต้องฉีดยารักษาหลายครั้ง และต้องทำการรักษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะด้านเท่านั้น³

ดังนั้น การพัฒนาเทคโนโลยีการนำส่งยาผ่านทางดวงตาแบบใหม่จึงเป็นเรื่องที่ได้รับความสนใจมากขึ้น เพื่อเอาชนะข้อจำกัดในการนำส่งยาผ่านทางดวงตาดังกล่าว และลดผลข้างเคียงจากการรักษาดวงตาแบบเดิม โดยการนำส่งยาผ่านดวงตาด้วยไมโครนีเดิลส์ (microneedles) ถือว่าเป็นแนวความคิดแบบใหม่ที่สามารถช่วยเพิ่มการนำส่งยาผ่านทางดวงตาได้มากขึ้น มีผลข้างเคียงจากการรักษาค่อนข้างน้อย และสามารถช่วยเพิ่มความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วยได้อีกด้วย⁴

โครงสร้างและเยื่อชั้นผ่านของดวงตาที่มีผลต่อการนำส่งยา

(Structure and barrier of eyes affected ocular drug delivery)

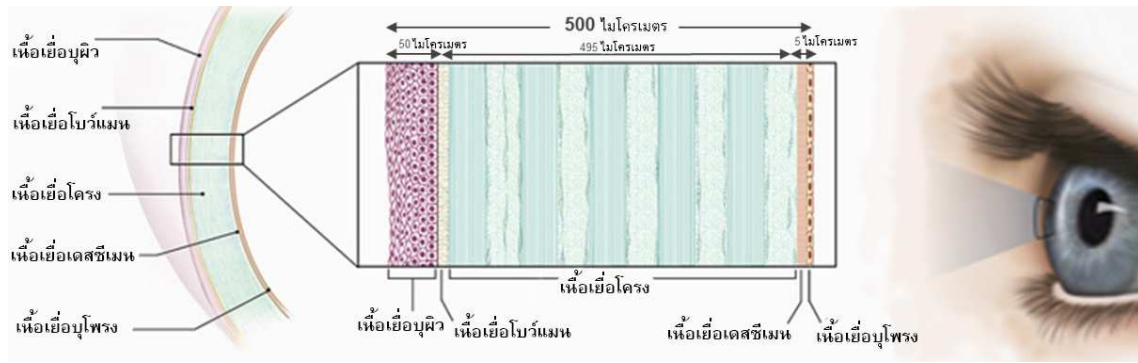
ดวงตาเป็นอวัยวะที่มีหน้าที่รับรู้การมองเห็นสิ่งต่าง ๆ รอบตัว โดยเฉลี่ยลูกตามีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 24 มิลลิเมตร ซึ่งสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ส่วน คือ ส่วนหน้า (anterior segment) และส่วนหลัง (posterior segment) โดยใช้เลนส์ตาเป็นตัวแบ่ง (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 โครงสร้างของดวงตา (ดัดแปลงจาก Katherine Chuang et al. 2017)⁵

1. ดวงตาส່วนหน้า (Anterior segment) เป็นส่วนของกระจกตา (cornea) ที่อยู่ด้านหน้า โดยรอยต่อระหว่างกระจกตาและตาราวเรียกว่าลิมบัส (limbus) ทำหน้าที่เป็นเนื้อเยื่อกรองสารน้ำในลูกตา (aqueous humor) ให้ไหลออกจากลูกตา เพื่อคงความสมดุลของสารน้ำในลูกตา โดยชั้นนอกสุดของลูกตาในส่วนนี้จะมีชั้นฟิล์มน้ำตา (tear film) เคลือบลูกตาอยู่เพื่อช่วยควบคุมความชุ่มชื้นให้แก่ลูกตา การไหลเวียนของน้ำตาผ่านทางท่อน้ำตา (nasolacrimal duct) มีความเร็วประมาณ 1 ไมโครลิตรต่อวินาที ดังนั้นเมื่อการให้ยาผ่านในส่วนนี้ ยาจะถูกกำจัดภายในไม่กี่นาที นอกจากนี้ น้ำตายังมีส่วนประกอบของเปปไทด์และโปรตีน ซึ่งสามารถจับกับยาและทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาลดลง⁶

กระจกตา (Cornea) เป็นชั้นแรกของลูกตาที่ทำหน้าที่ปกป้องส่วนต่าง ๆ ภายในลูกตา และเป็นตัวหลักทำให้เกิดการหักเหของแสงเพื่อให้เกิดการมองเห็น มีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 10.5-11.5 มิลลิเมตร ความหนาประมาณ 0.50 มิลลิเมตร พื้นที่ผิวประมาณ 1.3 ตารางเซนติเมตร คิดเป็นร้อยละ 7 ของพื้นที่ผิวลูกตาทั้งหมด เป็นชั้นที่ไม่มีหลอดเลือดมาเลี้ยง มีปลายประสาทมาเลี้ยงกระจกตามากกว่าที่อื่นทำให้ไวต่อความรู้สึก โดยชั้นนี้เป็นทางผ่านของยาในการรักษาโรคทางตาส່วนหน้า ซึ่งเป็นเยื่อชั้นแรกในการนำส่งยาผ่านทางดวงตา⁷ สามารถแบ่งกระจกตาได้เป็น 5 ชั้น คือ



รูปที่ 2 โครงสร้างของกระจกตา (ดัดแปลงจาก <https://nei.nih.gov/health/cornealdisease>)

- เนื้อเยื่อบุผิว (Epithelium) เป็นชั้นผิวนอกสุด แบนอยู่กับชั้นเยื่อเมือก (mucous membrane) ของฟิล์มน้ำตา มีความหนาประมาณ 50 ไมโครเมตร ประกอบด้วยชั้นเนื้อเยื่อที่ยึดติดกันอย่างหนาแน่น ประมาณ 5-7 ชั้น และมีคุณสมบัติเป็นชั้นที่ขรุขระ ดังนั้นยาที่มีคุณสมบัติชอบน้ำจะไม่สามารถผ่านชั้นนี้ได้ ขนาดโมเลกุลที่สามารถผ่านชั้นนี้ได้ต้องมีขนาดไม่เกิน 500 ดาลตัน (Da) เป็นชั้นที่มีความสำคัญที่สุดในการนำส่งยาเข้าดวงตาส่วนหน้า⁷

- เนื้อเยื่อโบว์แมน (Bowman's membrane) ประกอบด้วยคอลลาเจน (collagen) ชนิดที่เรียงตัวไม่เป็นระเบียบ ไม่มีเซลล์ ทนต่อการติดเชื้อและสารต่าง ๆ⁷

- เนื้อเยื่อโคโรน (Stroma) คิดเป็นร้อยละ 90 ของเนื้อเยื่อกระจกตา มีความหนาประมาณ 495 ไมโครเมตร ประกอบด้วยคอลลาเจนชนิดที่เรียงตัวอย่างเป็นระเบียบ และมีสารต่าง ๆ ที่เป็นส่วนประกอบที่เรียกว่า ground substance ได้แก่ สารโปรตีนชนิดต่าง ๆ (เช่น mucoprotein และ glycosaminoglycans) และน้ำประมาณร้อยละ 75-80 เป็นชั้นที่สำคัญในการนำส่งยาที่มีคุณสมบัติชอบน้ำ โมเลกุลที่สามารถผ่านชั้นนี้ได้ต้องมีขนาดไม่เกิน 50 กิโลดาลตัน⁷ (kDa)

- เนื้อเยื่อเดสซีเมน (Descemet's membrane) เป็นชั้นบาง ๆ ของคอลลาเจน ไม่มีเซลล์ เป็นชั้นที่ทนต่อสารต่าง ๆ และเชื้อโรค⁷

- เนื้อเยื่อบุโพรง (Endothelium) เป็นชั้นในสุด ประกอบด้วยเซลล์ชั้นเดียว การยึดเกาะกันระหว่างเซลล์ค่อนข้างหลวม มีความหนาประมาณ 5 ไมโครเมตร เป็นชั้นที่มีคุณสมบัติชอบไขมัน โมเลกุลที่สามารถผ่านชั้นนี้ได้ต้องมีขนาดไม่เกิน 50 กิโลดาลตัน⁷

จากลักษณะโครงสร้างของกระจกตา ทำให้แต่ละชั้นมีคุณสมบัติในการชอบสารที่แตกต่างกันทั้งเรื่องคุณสมบัติการชอบน้ำหรือไขมัน และขนาดของสาร ทำให้เป็นอุปสรรคในการนำส่งยาทางดวงตาในรูปแบบปกติ

2. ลูกตาส่วนหลัง (Posterior segment) เป็นชั้นที่มีหลอดเลือดทำหน้าที่นำอาหารมาเลี้ยงส่วนต่าง ๆ ของลูกตา และมีระบบประสาทที่ทำหน้าที่ในการมองเห็น นอกจากนี้ ภายในดวงตามีวุ้นตา (vitreous humor) เป็นแหล่งอาหารของแก้วตา เนื้อเยื่อซิลเลียรี (ciliary body) และจอตา (retina) ซึ่งชั้นนี้ประกอบด้วย⁶

ตาขาว (Sclera) เป็นส่วนต่อจากกระจกตาไปด้านหลัง คิดเป็นประมาณร้อยละ 80 ของพื้นที่ดวงตา เป็นส่วนห่อหุ้มเนื้อเยื่อภายในลูกตา มีความหนาประมาณ 530 ไมโครเมตร ตาขาวนั้นไม่มีเนื้อเยื่อบุผิวหรือเนื้อเยื่อบุโพรงเป็นองค์ประกอบ ส่วนใหญ่ประกอบด้วยคอลลาเจนและโปรตีนชนิดที่เรียงตัวกันอย่างไม่เป็นระเบียบ และมีน้ำเป็นองค์ประกอบหลัก ดังนั้น ชั้นนี้เป็นชั้นกั้นผ่านสำคัญของดวงตาในการนำส่งยาเข้าดวงตา

ส่วนหลัง ยาหรือสารที่ขอบน้ำสามารถผ่านชั้นนี้ได้มากกว่าที่กระจกตา โดยโมเลกุลที่สามารถผ่านชั้นนี้ได้ต้องมีขนาดไม่เกิน 150 กิโลดาลตัน และไม่ควรเป็นประจุบวก เพราะอาจไปจับกับโครงสร้างโปรตีนที่เป็นประจุลบภายในดวงตาทำให้การซึมผ่านลดลง⁷

คอรอยด์ (Choroid) เป็นชั้นเนื้อเยื่อที่เต็มไปด้วยเส้นประสาทและหลอดเลือดชั้นต่าง ๆ ที่นำอาหารมาเลี้ยงจอตา มีความหนาโดยเฉลี่ยประมาณ 0.25 มิลลิเมตร ส่วนที่อยู่ชิดจอตา คือชั้น retinal pigment epithelium (RPE) และส่วน Bruch's membrane ประกอบด้วยเนื้อเยื่อเกี่ยวพันเป็นแผ่นหลายชั้น และชั้นถัดไปเป็นชั้นของหลอดเลือด ซึ่งเป็นชั้นสำคัญที่กำจัดยาและสารภายในดวงตา⁷

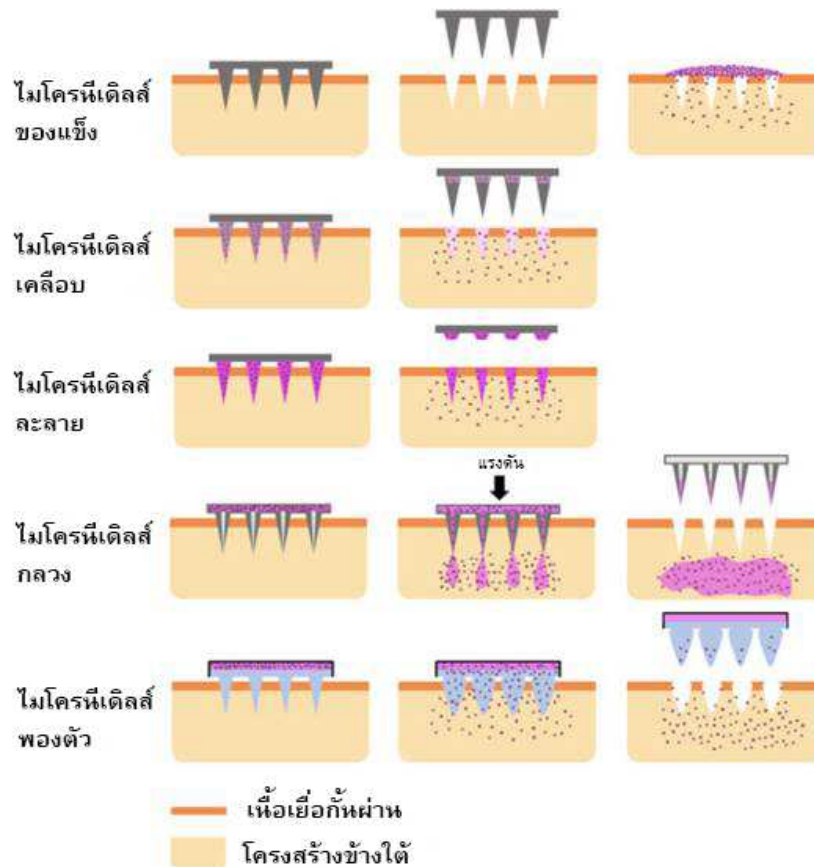
ระบบการนำส่งยาผ่านดวงตา (Ocular drug delivery systems)

ในปัจจุบันการนำส่งยาผ่านทางดวงตาเพื่อรักษาโรคทางดวงตามีหลายรูปแบบ ได้แก่ ยาหยอดตาแบบน้ำ ยาขี้ผึ้งป้ายตา ยาากิน ยาฉีดเข้าหลอดเลือด และยาฉีดเข้าลูกตา อย่างไรก็ตามวิธีเหล่านี้ยังมีข้อจำกัดหลายประการ เช่น ยาหยอดตาแบบน้ำหรือขี้ผึ้งป้ายบนดวงตาให้ชีวประสิทธิผลในการนำส่งยาผ่านดวงตาดำมาก อาจน้อยเพียงร้อยละ 1 เนื่องจากการมีโครงสร้างและเยื่อกั้นผ่านของดวงตา การกระพริบตา การเกาะติดของยาบนตา และถูกชะออกโดยตรงด้วยน้ำตา นอกจากนี้ระบบนำส่งยาแบบอื่น เช่น ยาากินหรือการฉีดผ่านกระแสเลือดให้ผลการรักษาต่อดวงตาค่อนข้างน้อยหรืออาจไม่เห็นผล เพราะมีเยื่อกั้นผ่านจากเลือดในร่างกายผ่านดวงตา (ocular-blood barriers) จึงจำเป็นต้องให้ขนาดยาที่สูงหรือบริหารยาบ่อยครั้ง อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงตามมาได้ ส่วนการบริหารยาโดยการฉีดเข้าลูกตานั้นเป็นทางเลือกในการรักษาโรคดวงตาที่ค่อนข้างมีประสิทธิภาพ สามารถแก้ไขข้อจำกัดของโครงสร้างและเยื่อกั้นผ่านของดวงตาได้ อย่างไรก็ตาม การใช้เข็มแทงผ่านเยื่อกั้นผ่านเพื่อนำส่งยาผ่านดวงตาไม่ค่อยนิยม เพราะต้องทำการบริหารยาหลายครั้ง ทำให้ผู้ป่วยไม่ยอมรับหรือไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา และอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงจากการรักษา เช่น การมีเลือดออกในดวงตา ความดันในลูกตาสูงขึ้น การติดเชื้อในดวงตา ตาอักเสบ ดังนั้น การพัฒนาการนำส่งยาผ่านดวงตาพร้อมกับการลดผลข้างเคียงจากการบริหารยาให้น้อยที่สุดจึงเป็นที่สนใจอย่างมาก โดยเฉพาะการนำส่งยาผ่านดวงตาด้วยไมโครนีเดิลส์ ถือเป็นอีกทางเลือกที่น่าสนใจในการพัฒนาระบบนำส่งยาผ่านดวงตา⁸

การนำส่งยาผ่านดวงตาดด้วยไมโครนีเดิลส์ (Microneedle for ocular drug delivery)

ไมโครนีเดิลส์ เป็นเทคโนโลยีขนาดเล็กไมครอนที่น่าสนใจสำหรับการเป็นระบบนำส่งยาผ่านดวงตา เนื่องจากมีการแทงผ่านเนื้อเยื่อที่ดวงตาและมีผลข้างเคียงค่อนข้างน้อย มีการใช้กันอย่างแพร่หลายในการนำส่งยาทางผิวหนังหรือการนำส่งยีนมาเป็นระยะเวลา 15 ปีแล้ว กลไกการนำส่งยาของไมโครนีเดิลส์คือ การแทงผ่านเยื่อกั้นผ่านและสร้างรูขนาดไมครอนบนพื้นผิวของดวงตา เพื่อให้เป็นทางผ่านของสารหรือยาผ่านดวงตา โดยทั่วไปขนาดความสูงของไมโครนีเดิลส์อยู่ที่ประมาณ 25-2,000 ไมโครเมตร และส่วนใหญ่ผลิตจากซิลิโคน เหล็ก แก้ว หรือพอลิเมอร์ เหมือนกับไมโครนีเดิลส์ที่นำส่งทางผิวหนัง ข้อดีของไมโครนีเดิลส์คือ มีความเจ็บปวดในการบริหารน้อยกว่ายาฉีดผ่านดวงตา อันตรายจากการแทงผ่านเนื้อเยื่อน้อย ลดการติดเชื้อ เพิ่มการร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วยโดยที่ผู้ป่วยสามารถใช้เองได้ และอาจเพิ่มระยะเวลาการปลดปล่อยของยาได้⁹ ไมโครนีเดิลส์แบบเดิมนั้นจะผลิตมาจากซิลิโคน เหล็ก หรือแก้ว ลักษณะของไมโครนีเดิลส์จะคล้ายเข็มฉีดยา แต่มีขนาดเล็กกว่า หรือมีลักษณะเป็นแผ่นแปะที่ด้านในมีเข็มหลาย ๆ เข็ม และแผ่นแปะนี้บดองไม่ได้ ซึ่งไมโครนีเดิลส์แบบเดิมนี้อาจมีข้อเสียคือ เมื่อใช้เสร็จแล้วต้องดึงหรือถอนไมโครนีเดิลส์ออกจากตา ไมโครนีเดิลส์

แบบใหม่ในปัจจุบันที่ผลิตมาจากพอลิเมอร์สามารถแก้ไขข้อจำกัดเหล่านี้ได้ ทำให้แผ่นแปะไมโครนีเดิลส์สามารถโค้งหรือเกาะติดไปกับตาได้มากกว่าไมโครนีเดิลส์แบบเดิม ไมโครนีเดิลส์ในปัจจุบันสามารถจำแนกตามการออกแบบและนำส่งยาได้เป็น 5 ชนิด (รูปที่ 3) ดังนี้



รูปที่ 3 ประเภทของไมโครนีเดิลส์ (ดัดแปลงจาก Rzhevskiy AS et al. 2018)⁸

1. ไมโครนีเดิลส์ของแข็ง (Solid microneedles) เป็นไมโครนีเดิลส์ที่ผลิตโดยวัสดุที่มีความแข็งแรงและทน การใช้ไมโครนีเดิลส์ของแข็งบนดวงตาทำโดยแทงเข็มเข้าไปในดวงตา จากนั้นดึงเข็มออก จะเกิดรูบนดวงตา หลังจากนั้นจึงให้ยาลงบนดวงตา และยาจะแพร่ผ่านเข้าไปในดวงตา ไมโครนีเดิลส์ชนิดนี้ไม่ค่อยนิยมในการนำส่งยาทางดวงตา เพราะควบคุมขนาดยาที่ผ่านดวงตาได้ยาก เนื่องจากการซึมผ่านเกิดโดยการแพร่ของยาผ่านทางรูบนดวงตา หรือมีความเสี่ยงจากความผิดพลาดในการการใช้ของผู้ใช้ เช่น การให้ยาไม่ตรงบริเวณที่แทงเข็ม การลืมให้ยาภายหลังจากแทงเข็ม⁹

2. ไมโครนีเดิลส์เคลือบ (Coated microneedles) ไมโครนีเดิลส์ชนิดนี้ส่วนใหญ่ใช้เข็มชนิดเดียวกับไมโครนีเดิลส์แบบของแข็ง โดยตัวยาคจะเคลือบบนเข็มที่แทงผ่านดวงตา เมื่อแทงไมโครนีเดิลส์เข้าดวงตา ยาที่เคลือบอยู่บนเข็มจะหลุดออกและติดอยู่บริเวณดวงตาที่เข็มแทงเข้าไป หลังจากนั้นยาจะค่อย ๆ ถูกปลดปล่อยและแพร่เข้าไปภายในดวงตา วิธีนี้ในอดีตได้รับความนิยมอย่างมากในการนำส่งยาผ่านดวงตา

เนื่องจากใช้งานสะดวก ไม่ต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญในการใช้งาน อย่างไรก็ตาม การใช้ไมโครนีเดิลส์เคลือบควรมีการตั้งตำรับสารเคลือบบนผิวของไมโครนีเดิลส์ที่ดี โดยมีความหนืดเหมาะสม สามารถเกาะติดผิวของไมโครนีเดิลส์ได้ดีเป็นเนื้อเดียวกัน ส่วนข้อจำกัดของไมโครนีเดิลส์ชนิดนี้คือ ปริมาณของสารที่เคลือบบนเข็มสามารถเคลือบได้ในปริมาณน้อย ตัวอย่างการศึกษาของ Kim และคณะ (2014) ได้ใช้ไมโครนีเดิลส์สแตนเลส ความสูง 400 ไมโครเมตรที่เคลือบด้วยยา bevacizumab เพื่อรักษาโรคการเกิดเส้นเลือดใหม่ที่กระจกตา (corneal neovascularization; CNZ) ผลการศึกษาพบว่าไมโครนีเดิลส์ใช้ขนาดยาเพียงแค่ 44 ไมโครกรัม ก็ให้ผลการรักษาเทียบเท่ากับการฉีดยาเข้าลูกตาและยาหยอดตาที่ใช้ขนาดยา 2,500 ไมโครกรัม และ 52,500 ไมโครกรัม ตามลำดับ¹⁰

3. ไมโครนีเดิลส์ที่ละลายได้ (Dissolving microneedles) เป็นชนิดที่นิยมมากที่สุดในปัจจุบัน ส่วนใหญ่เตรียมจากพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติเข้ากันได้ทางชีวภาพ เสื่อมได้ทางชีวภาพ และมีความปลอดภัยต่อร่างกาย เช่น polyvinyl pyrrolidone (PVP), carboxymethylcellulose (CMC), sodium hyaluronate, polylactic acid (PLA), dextrin เตรียมโดยนำพอลิเมอร์ที่ใช้ผลิตเข็มผสมกับยา ใส่ฟองอากาศที่อยู่ภายในพอลิเมอร์ เทใส่ลงแบบแม่พิมพ์ และตั้งทิ้งไว้เพื่อระเหยตัวทำละลายออกจนกระทั่งได้ไมโครนีเดิลส์ที่ละลายได้ การใช้ไมโครนีเดิลส์ที่ละลายได้เพื่อนำส่งยาผ่านดวงตา ทำโดยแทงไมโครนีเดิลส์ผ่านดวงตาและค้างบนดวงตา เข็มที่เตรียมจากพอลิเมอร์จะสัมผัสกับของเหลวในดวงตาและละลายอย่างช้า ๆ เพื่อปลดปล่อยยาผ่านดวงตา ข้อดีของไมโครนีเดิลส์ชนิดนี้คือ ราคาไม่แพง มีความปลอดภัย เนื่องจากพอลิเมอร์เข้ากันได้ทางชีวภาพ ควบคุมการปลดปล่อยได้ดี แต่อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดของไมโครนีเดิลส์ชนิดนี้คือ มีความแข็งแรงน้อยกว่าไมโครนีเดิลส์แบบแข็ง ดังนั้นต้องเลือกใช้พอลิเมอร์ที่มีความแข็งแรงมากพอที่จะแทงผ่านดวงตาและค้างที่ดวงตาได้ชั่วระยะเวลาหนึ่ง เพื่อให้ยาสามารถปลดปล่อยได้อย่างสมบูรณ์โดยไม่แตกหักก่อน ในการศึกษาของ Thakur และคณะ (2016) ได้ใช้ไมโครนีเดิลส์ที่ละลายได้ซึ่งทำจาก PVP เพื่อนำส่งยาที่มีน้ำหนักโมเลกุลแตกต่างกัน คือ fluorescein sodium (FS 346Da) และ fluorescein isothiocyanate-dextran (FD 70kDa และ FD 150 kDa) โดยมีความสูงของเข็มไมโครนีเดิลส์ประมาณ 800 ไมโครเมตร พบว่าการซึมผ่านของ FD 70kDa และ FD 150kDa เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับรูปแบบสารละลาย โดยเพิ่มจากร้อยละ 9 เป็นร้อยละ 83 และจากร้อยละ 5 เป็นร้อยละ 61 ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม FS 346Da ที่มีขนาดเล็กนั้น ร้อยละการผ่านดวงตาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างการใช้เข็มไมโครนีเดิลส์ (ร้อยละ 79) และรูปแบบสารละลาย (ร้อยละ 53)⁶

4. ไมโครนีเดิลส์กลวง (Hollow microneedles) ไมโครนีเดิลส์ชนิดนี้มีรูกลวงเหมือนกับเข็มฉีดยา แต่เข็มมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางในระดับไมโครเมตร ทำให้เกิดการเจ็บปวดน้อยกว่า เทคนิคการเตรียมไมโครนีเดิลส์กลวงคล้ายกับไมโครนีเดิลส์ของแข็ง และใช้แสงเลเซอร์เพื่อทำให้เกิดรูกลวง การใช้ไมโครนีเดิลส์กลวงทำโดยใส่สารละลายยาไว้ในบริเวณบรรจุยา แทงเข็มผ่านดวงตาและออกแรงผลักสารละลายยาออกจากบริเวณบรรจุยา สารละลายยาจะถูกดันผ่านรูเข็มผ่านชั้นในของดวงตาโดยตรง ข้อดีของไมโครนีเดิลส์ชนิดนี้คือสามารถนำส่งยาในรูปแบบสารละลายได้ในปริมาณมากเมื่อเทียบกับไมโครนีเดิลส์ชนิดอื่น อย่างไรก็ตาม ไมโครนีเดิลส์ชนิดนี้อาจมีราคาแพง ขั้นตอนการผลิตยุ่งยาก และต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญในการบริหารยาอีกด้วย ในการศึกษาตัวอย่างของ Gilger และคณะ (2013) ได้ใช้ไมโครนีเดิลส์กลวง 33 G ที่ทำมาจากสแตนเลส มีความสูงประมาณ 850 ไมโครเมตร นำส่งยา triamcinolone acetate (TA) ผ่านดวงตาในชั้น suprachoroidal space (SCS) เพื่อรักษาม่านตาอักเสบส่วนหลัง ผลการศึกษาพบว่าการนำส่งยาโดยไมโครนีเดิลส์กลวงโดยใช้ขนาดยา 0.2 มิลลิกรัม ให้ผลการรักษาเทียบเท่ากับการใช้ยาฉีดผ่านดวงตาขนาด 2.0 มิลลิกรัม และไม่

พบผลข้างเคียงจากการใช้ไมโครนีเดิลส์กลวงเหมือนกับการฉีดยาผ่านดวงตา เช่น ความดันในลูกตาสูงขึ้น ความเป็นพิษจากยาที่สูงขึ้น เลือดออกภายในดวงตา¹¹

5. ไมโครนีเดิลส์พองตัว (Gel forming microneedles) ไมโครนีเดิลส์ชนิดนี้ส่วนใหญ่เตรียมจากพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติเข้ากันได้ทางชีวภาพ เสื่อมได้ทางชีวภาพ และมีความปลอดภัยต่อร่างกายเช่นเดียวกับไมโครนีเดิลส์ที่ละลายได้ แต่จะมีระยะเวลาการปลดปล่อยตัวยาที่ยาวนานกว่า โดยไมโครนีเดิลส์ชนิดนี้จะดูดน้ำรอบ ๆ ดวงตาจนทำให้พอลิเมอร์พองตัวขึ้น ทำให้เกิดความแตกต่างกันระหว่างความเข้มข้นของยาที่อยู่ในพอลิเมอร์กับดวงตา ตัวยาที่ถูกกักเก็บไว้ในไมโครนีเดิลส์จะซึมผ่านออกมา แล้วส่งผ่านรูบนดวงตาที่เกิดจากการแทงผ่านของไมโครนีเดิลส์ ข้อดีของไมโครนีเดิลส์ชนิดนี้คือ ราคาไม่แพง มีความปลอดภัย และควบคุมการปลดปล่อยได้ดี แต่อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดของไมโครนีเดิลส์ชนิดนี้คือ มีความแข็งแรงน้อยกว่าไมโครนีเดิลส์แบบแข็ง ในการศึกษาของ Palakurthi และคณะ (2011) ได้ศึกษาความปลอดภัยของการใช้ไมโครนีเดิลส์ในการนำส่งยาผ่านดวงตาที่เตรียมจากพอลิเมอร์สลายตัวได้คือ polylactic acid (PLA) โดยมียา methotrexate บรรจุอยู่ภายในความสูง 2.3 มิลลิเมตร โดยทำการทดลองในตาขาวของกระต่าย ไมโครนีเดิลส์จะดูดน้ำรอบ ๆ ดวงตาแล้วพองตัวขึ้น ตัวยาจะค่อยถูกปลดปล่อยออกมาจากไมโครนีเดิลส์ พบว่าการใช้ไมโครนีเดิลส์ที่เตรียมจากพอลิเมอร์ ชนิดนี้มีความปลอดภัย ไม่มีความเจ็บปวดเมื่อใช้ และมีผลข้างเคียงจากการใช้ค่อนข้างน้อย¹²

คุณสมบัติของสารที่ใช้ในการผลิตและการควบคุมคุณภาพไมโครนีเดิลส์

(Properties of materials used for manufacturing and quality control of microneedles)

ในการนำส่งยาผ่านดวงตาโดยใช้ไมโครนีเดิลส์ คุณสมบัติทางเคมีกายภาพของยาที่ใช้ในการนำส่งนั้นขึ้นอยู่กับบริเวณของดวงตาที่ต้องรักษา เช่น การนำส่งยาผ่านดวงตาสวนหน้าโดยผ่านกระจกตา คุณสมบัติทางเคมีกายภาพของยาควรที่จะไม่ชอบน้ำ (lipophilic drug) มีประจุบวก (cationic charge) และขนาดโมเลกุลไม่เกิน 500 ดาลตัน (Da) จะสามารถผ่านดวงตาสวนหน้าได้ดี ส่วนการนำส่งยาผ่านดวงตาสวนหลังโดยผ่านตาขาว คุณสมบัติทางเคมีกายภาพของยาควรที่จะชอบน้ำ (hydrophilic drug) มีประจุลบ (anionic charge) และขนาดโมเลกุลไม่เกิน 150 กิโลดาลตัน (kDa) จะสามารถผ่านดวงตาสวนหลังได้ดี² ส่วนคุณสมบัติของสารที่นำมาใช้ผลิตไมโครนีเดิลส์ เช่น ซิลิโคน เหล็ก แก้ว พอลิเมอร์ ควรมีความสะอาด ปลอดภัย ระคายเคืองต่อดวงตาน้อย และไม่ทำปฏิกิริยากับตัวยาหรือสารภายในไมโครนีเดิลส์ นอกจากนี้ไมโครนีเดิลส์ที่ผลิตจากพอลิเมอร์ควรมีคุณสมบัติเข้ากันได้กับร่างกายและเสื่อมได้ทางชีวภาพ¹³

ในการควบคุมคุณภาพไมโครนีเดิลส์ (finished products) ต้องมีการควบคุมเพื่อให้ไมโครนีเดิลส์นั้นสามารถนำส่งยาได้อย่างมีประสิทธิภาพ ดังนี้^{14,15}

1. การทดสอบทางด้านแรงกล (Mechanical strength) เป็นการทดสอบว่าไมโครนีเดิลส์นั้นมีความแข็งแรงและความแหลมพอที่จะปักผ่านดวงตา ณ ตำแหน่งที่ต้องการออกฤทธิ์ได้ ถ้าไมโครนีเดิลส์หักหรืองอก่อนที่จะปักผ่านดวงตา หรือปักแล้วมีความลึกไม่พอที่จะนำส่งผ่านตำแหน่งที่ต้องการ แสดงว่าไมโครนีเดิลส์นั้นไม่ได้คุณภาพ

2. การทดสอบปริมาณของตัวยาภายในไมโครนีเดิลส์ (Drug content) เป็นการทดสอบหาปริมาณของตัวยาภายในไมโครนีเดิลส์ว่าตัวยาไม่ได้ถูกทำลายหรือทำปฏิกิริยาภายในไมโครนีเดิลส์ โดยปริมาณตัวยาควรมีค่าเท่ากับหรือใกล้เคียงกับก่อนที่จะใส่ตัวยาลงในไมโครนีเดิลส์ ค่าที่วัดได้ควรอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ของตัวยาแต่ละชนิด

3. การทดสอบการปลดปล่อยยาจากไมโครนีเดิลส์ (Drug release) เป็นการทดสอบว่าไมโครนีเดิลส์ที่ผลิตนั้นสามารถปลดปล่อยตัวยาวออกมาได้ โดยตัวยานั้นไม่ได้ถูกกักเก็บหรือทำปฏิกิริยาภายในไมโครนีเดิลส์

4. การทดสอบความสามารถของยาในการซึมผ่านทางดวงตา (Permeation study) เป็นการทดสอบว่าตัวยายาภายในไมโครนีเดิลส์นั้นสามารถนำส่งยาผ่านดวงตาได้ภายในช่วงเวลาต่าง ๆ

5. การทดสอบการละลาย (Dissolution test) เป็นการทดสอบของไมโครนีเดิลส์ที่ผลิตจากพอลิเมอร์เพื่อทดสอบว่าพอลิเมอร์นั้นสามารถละลายได้อย่างสมบูรณ์ภายในกี่นาทีกี่หรือตามเวลาที่ต้องการ

6. การทดสอบความชื้น (Moisture content) เป็นการทดสอบความคงตัวของไมโครนีเดิลส์ที่ผลิตจากพอลิเมอร์ เนื่องจากความชื้นมีผลต่อความแข็งแรง ความยืดหยุ่น และความสามารถในการละลายของไมโครนีเดิลส์ ถ้าไมโครนีเดิลส์มีความชื้นมากเกินไปจะทำให้ความแข็งแรงของเข็มไมโครนีเดิลส์ หรือความสามารถในการนำส่งยาลดลง

บทสรุป

ระบบการนำส่งยาผ่านดวงตากำลังได้รับความสนใจอย่างมาก ทั้งทางด้านงานวิจัย คลินิก หรือเภสัชอุตสาหกรรม ปัจจุบันยังไม่มีไมโครนีเดิลส์ที่นำส่งยาผ่านดวงตาจำหน่ายในท้องตลาด ปัญหาสำคัญของการนำส่งยาผ่านดวงตาให้สำเร็จคือเนื้อเยื่อเกี่ยวพันของดวงตา ในปัจจุบันการรักษาโรคทางตานั้นมีความเสี่ยงอยู่มาก เนื่องจากการรักษาส่วนใหญ่ทำโดยการฉีดยาผ่านดวงตา ทำให้เกิดผลข้างเคียงมากมาย และให้ผลการรักษาค่อนข้างน้อย จำเป็นต้องทำการรักษาหรือฉีดยาผ่านดวงตาหลายครั้ง ทำให้ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา ดังนั้น การพัฒนาการนำส่งยาด้วยไมโครนีเดิลส์ผ่านทางดวงตาจึงมีข้อดีคือ สามารถเอาชนะข้อจำกัดต่าง ๆ ของการนำส่งยาผ่านดวงตา ช่วยเพิ่มการผ่านของตัวยาดูตามากขึ้น และลดผลข้างเคียงอันเกิดจากการฉีดยาผ่านดวงตาได้

เอกสารอ้างอิง

1. Galloway NR, Amoaku WMK, Galloway PH, Browning AC. Common eye diseases and their management. London: Springer; 2006.
2. Geroski DH, Edelhauser HF. Drug delivery for posterior segment eye disease. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2000;41:961-4.
3. Myles ME, Neumann DM, Hill JM. Recent progress in ocular drug delivery for posterior segment disease: emphasis on transscleral iontophoresis. Advanced Drug Delivery Reviews. 2005;57:2063-79.
4. Cheung K, Das DB. Microneedles for drug delivery: trends and progress. Drug Delivery. 2015;1-17.
5. Katherine Chuang, MAF, Lucian V. Del Priore. Potential of Gene Editing and Induced Pluripotent Stem Cells (iPSCs) in Treatment of Retinal Diseases. Yale Journal of Biology and Medicine. 2017;90:635-42.
6. Thakur RR, Tekko IA, Al-Shammari F, Ali AA, McCarthy H, Donnelly RF. Rapidly dissolving polymeric microneedles for minimally invasive intraocular drug delivery. Drug Delivery and Translational Research. 2016;6(6):800-15.

7. Huang D, Chen YS, Rupenthal ID. Overcoming ocular drug delivery barriers through the use of physical forces. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2018;126:96-112.
8. Rzhetskiy AS, Singh TRR, Donnelly RF, Anissimov YG. Microneedles as the technique of drug delivery enhancement in diverse organs and tissues. *Journal of Controlled Release*. 2018;270:184–202.
9. Thakur Singh RR, Tekko I, McAvoy K, McMillan H, Jones D, Donnelly RF. Minimally invasive microneedles for ocular drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2017;14(4):525-37.
10. Kim YC, Grossniklaus HE, Edelhauser HF, Prausnitz MR. Intrastromal delivery of bevacizumab using microneedles to treat corneal neovascularization. *Investigative Ophthalmology Visual Science*. 2014;55:7376-86.
11. Gilger BC, Abarca EM, Salmon JH, Patel S. Treatment of acute posterior uveitis in a porcine model by injection of triamcinolone acetate into the suprachoroidal space using microneedles. *Investigative Ophthalmology Visual Science*. 2013;54:2483–92.
12. Palakurthi NK, Correa ZM, Augsburg, Banerjee PK. Toxicity of a biodegradable microneedle implant loaded with methotrexate as a sustained release device in normal rabbit eye: a pilot study. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2011;27(2):151–6.
13. Moffatt K, Wang Y, Raj Singh TR, Donnelly RF. Microneedles for enhanced transdermal and intraocular drug delivery. *Current Opinion in Pharmacology*. 2017;36:14-21.
14. Demir YK, Akan Z, Kerimoglu O. Characterization of polymeric microneedle arrays for transdermal drug delivery. *Public Library of Science One*. 2013;8(10):e77289.
15. Khandan O, Kahook MY, Rao MP. Fenestrated microneedles for ocular drug delivery. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 2016;223:15-23.