



บทความพื้นฟูวิชาการ ออนไลน์ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

พอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกสำหรับการนำส่งยาผ่านดวงตา (Mucoadhesive polymers for ocular drug delivery)

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

¹คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

²คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อุบลราชธานี

*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, Ubon Ratchathani

*Corresponding author: ngawhirunpat_t@su.ac.th

รหัส 1006-1-000-003-05-2563

จำนวนหน่วยกิต 2.50 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 14 พฤษภาคม 2563

วันที่หมดอายุ : 13 พฤษภาคม 2564

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ทราบถึงความสำคัญ กลไก คุณสมบัติ และข้อจำกัดของพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกในการนำส่งยาผ่านดวงตา
2. เพื่อให้ทราบถึงการประยุกต์ใช้พอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกในการนำส่งยาผ่านดวงตา

บทคัดย่อ

การนำส่งยาโดยผ่านดวงตาเป็นหนึ่งในการรักษาโรคทางดวงตาที่ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการใช้ยาเป็นอย่างดี อย่างไรก็ตาม การนำส่งยาแบบเฉพาะที่ไปที่ดวงตามีชีวประสิทธิผลต่ำสำหรับการรักษาที่เฉพาะเจาะจงของโรคทางดวงตา การซึมผ่านของยาถูกจำกัดโดยลักษณะกายวิภาคและสรีรวิทยาของดวงตา เช่น การกระพริบตา การหลั่งน้ำตา ซึ่งทำให้ยาถูกกำจัดออกจากพื้นผิวดวงตาอย่างรวดเร็ว จึงต้องบริหารยาหลายครั้งเพื่อคงระดับยาที่ให้ผลในการรักษาไว้ การใช้พอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกสามารถช่วยเพิ่มการยึดติดของยาในชั้นน้ำตาให้ยาวนานขึ้น จึงช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งยาเข้าสู่ดวงตาและลดผลข้างเคียงจากยา

มิวซินเป็นส่วนประกอบที่สำคัญในชั้นเยื่อเมือกดวงตาที่เพิ่มคุณสมบัติการยึดติดกับเยื่อเมือกดวงตา มิวซินเป็นโกลโคโปรตีนชนิดหนึ่งและมีประจุลบ จึงทำให้พื้นผิวของดวงตามีคุณสมบัติเป็นประจุลบ การยึดติดเยื่อเมือกของดวงตาและพอลิเมอร์สามารถอธิบายได้โดยทฤษฎีปฏิกิริยาทางเคมีและปฏิกิริยาทางกายภาพ พอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกแรก เช่น อนุพันธ์ของเซลลูโลส กรดพอลิอะคริลิก กรดไฮยาลูโรนิก จะทำปฏิกิริยากับมิวซินโดยพันธะไฮโดรเจนหรือพันธะไฮโดรโฟบิก พอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกรุ่นใหม่ในปัจจุบัน เช่น ไทโอเมอร์ อะคริเลตเป็นหนึ่งในพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกที่ดีที่สุดในการนำส่งยาผ่านทางดวงตา สามารถสร้างพันธะโควาเลนต์และพันธะไฮโดรเจน หรือการจับปฏิกิริยาทางไฟฟ้ากับมิวซินได้ การใช้พอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกเป็นความก้าวหน้าอย่างมากในการพัฒนาระบบนำส่งยาทางตาต่อไปในอนาคต

คำสำคัญ: พอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือก การส่งยาผ่านทางดวงตา มิวซิน

Abstract

The ocular drug delivery is one of the eye disease treatment, providing good patient compliant. However, topical drug delivery to the eyes has low bioavailability for specific intraocular treatment. The penetration of drug is limited by the anatomy and physiology of the eyes such as blinking, and lachrymation that cause rapidly drained to remove drugs from the surface of the eye. Therefore, the frequent instillations need to maintain a therapeutic drug level. To enhance the efficacy of drug delivery into the eyes and reduce local side effects, the use of mucoadhesive polymers could increase extensively the contact time of the drug in the tear film. Mucin is the important part of mucous layer to increase mucoadhesive properties, which it is one type of glycoproteins and has a negative charge, referring the negative surface charge of the eyes. The mucoadhesion of the eyes and polymers can be explained by chemical interaction and physical interaction theory. The first generation mucoadhesive polymers such as cellulose derivatives, polyacrylic acid, and hyaluronic acid are interacted by hydrogen bonding or hydrophobic bonding with mucin. Nowadays, the new generation of mucoadhesive polymers are thiomers and acrylates that are ones of the best mucoadhesive polymers to deliver drug *via* the eyes by using covalent bonds and hydrogen bonding or electrostatic interactions with the mucin. The use of mucoadhesive polymers are the tremendous advances in the development of ocular drug delivery in the future.

Keywords: Mucoadhesive polymers, Ocular drug delivery, Mucin

บทนำ (Introduction)

การบริหารยาเฉพาะที่ (Topical drug delivery) ผ่านบริเวณพื้นผิวของดวงตาเป็นที่นิยมและยอมรับอย่างมากในการรักษาโรคทางดวงตา อย่างไรก็ตาม การนำส่งยาผ่านพื้นผิวของดวงตามีค่าชีวประสิทธิผล (Bioavailability) ต่ำ เนื่องจากยาถูกจำกัดอย่างรวดเร็วออกจากพื้นผิวของดวงตาโดยลักษณะทางกายวิภาคและสรีรวิทยาของดวงตา เช่น การกระพริบตา (Blinking) การหลั่งน้ำตา (Lachrymation) การถูกกำจัดออก (Drainage) และเยื่อถักผ่านของดวงตา (Ocular barrier) จึงจำเป็นต้องบริหารยาหลายครั้งเพื่อที่จะรักษาระดับยาให้คงที่บนพื้นผิวของดวงตาหรือตำแหน่งที่ต้องการรักษา แต่การบริหารยาหลายครั้งทำให้ความเข้มข้นของยาเพิ่มมากขึ้น เกิดผลข้างเคียงหรือพิษจากการใช้ยา และทำให้เนื้อเยื่อดวงตาเกิดการบาดเจ็บได้ ดังนั้น การเพิ่มระยะเวลาที่ทำให้ยาสัมผัสดวงตาให้นานขึ้นจากการเกาะติดของยาบนดวงตาและลดการถูกกำจัดออกของยาบนพื้นผิวของดวงตา ทำให้สามารถบริหารยาผ่านดวงตาเพียงครั้งเดียวในหนึ่งวัน ซึ่งช่วยเพิ่มความร่วมมือในการบริหารยาของผู้ป่วยได้¹

ปัจจุบันมีการพัฒนารูปแบบการนำส่งยาผ่านดวงตาหลายประเภทเพื่อเพิ่มชีวประสิทธิผล โดยการเพิ่มระยะเวลาการเกาะติดของยากับดวงตาด้วยการใช้รูปแบบการนำส่งยาผ่านดวงตาทึบของแข็ง (Semi-solid preparation) เช่น เจล (Gels) และขี้ผึ้ง (Ointments) อย่างไรก็ตาม รูปแบบการนำส่งยาผ่านดวงตาประเภทนี้มีความเหนียวไม่สบายตาต่อผู้ใช้ อาจก่อให้เกิดการระคายเคือง และทำให้มองเห็นภาพไม่ชัดหลังจากการใช้ได้²

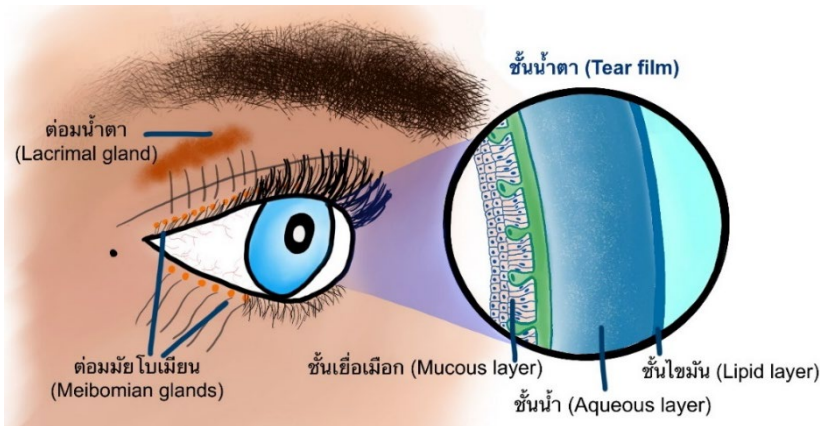
ปัจจุบัน พอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกมีการนำมาใช้ในการนำส่งยาผ่านเยื่อเมือกในช่องปากได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยอาศัยการทำปฏิกิริยากันระหว่างพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกและมิวซิน (Mucin) ในชั้นเยื่อเมือกของดวงตามีมิวซินเป็นส่วนประกอบสำคัญ พอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกจึงสามารถเพิ่มระยะเวลาการเกาะติดของยาบนดวงตาและเพิ่มชีวประสิทธิผลในการนำส่งยาเข้าสู่ดวงตาได้ด้วย³

โครงสร้างของชั้นน้ำตา (Structure of tear film)

น้ำตา (Tears) คือของเหลวที่ร่างกายสร้างขึ้น มีหน้าที่หลักคือ เคลือบผิวดวงตาให้มีความชุ่มชื้นเสมอ ช่วยทำความสะอาดบริเวณรอบดวงตา รวมถึงทำหน้าที่ลำเลียงออกซิเจนมาให้กับเซลล์บริเวณกระจกตาแทนเลือด น้ำตาผลิตจากต่อมน้ำตาซึ่งอยู่บริเวณเบ้าตา การไหลเวียนของน้ำตาผ่านทางท่อน้ำตา (Nasolacrimal duct) มีความเร็วในการไหลผ่านท่อน้ำตาประมาณ 1 ไมโครลิตรต่อวินาที ดังนั้น ยาจะถูกกำจัดภายในไม่กี่นาที การพัฒนารูปแบบยาให้เกาะติดชั้นน้ำตาได้นานขึ้นจึงเป็นสิ่งสำคัญ ชั้นน้ำตาจะมีลักษณะคล้ายเยื่อหรือฟิล์ม (Tear film) มีความหนาประมาณ 3-10 ไมโครเมตร และมีปริมาตรประมาณ 10 ไมโครลิตร ประกอบด้วยชั้นต่าง ๆ 3 ชั้น คือ⁴

1. ชั้นไขมัน (Lipid layer) เป็นชั้นนอกสุด มีความหนาประมาณ 100 นาโนเมตร หลั่งออกมาจากต่อมเมย์โบเมียน (Meibomian glands) ขณะกระพริบตา ไขมันที่เป็นส่วนประกอบหลัก ได้แก่ สเตอรอลเอสเทอร์ (Sterol esters) ไตรเอซิลกลีเซอรอล (Triacylglycerols) และฟอสโฟลิพิด (Phospholipids) ทำหน้าที่ป้องกันการระเหยของน้ำตา รวมถึงยังป้องกันชั้นผิวหนังบริเวณขอบตา

2. ชั้นน้ำ (Aqueous layer) เป็นชั้นกลาง หลั่งออกมาจากต่อมน้ำตา (Lacrimal gland) มีน้ำเป็นส่วนประกอบหลัก และมีสารอื่น ๆ เช่น ออกซิเจน (Oxygen) อิเล็กโทรไลต์ (Electrolytes) ไกลโคโปรตีน (Glycoproteins) อิมมูโนโกลบูลิน (Immunoglobulins) ไลโซไซม์ (Lysozymes) ทำหน้าที่ลำเลียงสารอาหารและออกซิเจนให้กับดวงตา ปรับระดับเกลือแร่ในน้ำตา รวมถึงชะล้างทำความสะอาดและฆ่าเชื้อโรคด้วย



ภาพที่ 1 โครงสร้างของชั้นน้ำตา

3. ชั้นเยื่อเมือก (Mucous layer) เป็นชั้นในสุดที่แนบติดกับเซลล์ผิวของเยื่อบุตาและกระจกตา มีส่วนประกอบหลัก คือ มิวซิน ไกลโคโปรตีน ไขมัน เอนไซม์ (Enzymes) มิวโคพอลิแซ็กคาไรด์ (Mucopolysacchrides) อิเล็กโทรไลต์ และน้ำ สร้างมาจากเซลล์กอบเลท (Goblet cell) ของหนังตา แผ่นน้ำตาชั้นนี้มีหน้าที่ปรับสภาพผิวกระจกตาให้สามารถยึดจับสารน้ำได้ดี ทำให้เซลล์ผิวกระจกเรียบและเห็นภาพชัดขึ้น ช่วยหล่อลื่นผิวดวงตา เพิ่มแรงตึงผิวของน้ำตา รวมถึงช่วยจับสิ่งแปลกปลอมไม่ให้เข้าดวงตา นอกจากนี้ มิวซินในชั้นเยื่อเมือกสามารถจับกับสารที่มีประจุบวกได้ เนื่องจากมิวซินเป็นไกลโคโปรตีนชนิดหนึ่งที่มีประจุลบ ซึ่งเป็นส่วนสำคัญในการพัฒนาพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกทางดวงตา

ทฤษฎีการยึดติดเยื่อเมือก (Theories of adhesion)⁷

การใช้พอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกในการนำส่งยาบนดวงตานั้น เกิดจากการที่พอลิเมอร์สามารถยึดเกาะบนดวงตาได้นานขึ้น จึงส่งผลให้สามารถนำส่งยาเข้าสู่ดวงตาได้เพิ่มขึ้น กลไกการทำงานที่ของพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกสำหรับการนำส่งยาผ่านทางตา มี 6 ทฤษฎีหลัก ได้แก่

1. ทฤษฎีทางไฟฟ้า (Electronic theory) เป็นการสร้างพันธะเคมีและแรงดึงดูดทางไฟฟ้าระหว่างประจุบวกและประจุลบบนพื้นผิวของโครงสร้าง ทำให้เพิ่มการยึดติดของเยื่อเมือกในการนำส่งยา

2. ทฤษฎีการเปียก (Wetting theory) เป็นขั้นตอนแรกของการเกิดปฏิกิริยาระหว่างพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกและชั้นเยื่อเมือก ซึ่งเกี่ยวข้องกับความสามารถในการกระจายของพอลิเมอร์บนพื้นผิวและความหนืดของพอลิเมอร์ในการยึดเกาะ ความสามารถในการกระจายของพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกบนพื้นผิวดวงตาสามารถวัดได้จากมุมสัมผัส (Contact angle) โดยทั่วไปแล้วพอลิเมอร์ที่มีมุมสัมผัสและความหนืดต่ำจะมีความสามารถในการกระจายบนพื้นผิวมาก ค่าสัมประสิทธิ์การแพร่กระจาย (Spreading coefficient; S_{AB}) สามารถคำนวณได้จากพลังงานบนพื้นผิวของของที่สัมผัสกันทั้งสองชนิด

$$S_{AB} = \gamma_B - \gamma_A - \gamma_{AB}$$

โดย γ_A คือพลังงานบนพื้นผิวของ A, γ_B คือพลังงานบนพื้นผิวของ B และ γ_{AB} คือพลังงานระหว่างพื้นผิวของ A และ B โดยที่ S_{AB} ควรมีค่าเป็นบวกเพื่อที่จะให้พอลิเมอร์สามารถกระจายบนพื้นผิวดวงตาได้ดี

3. ทฤษฎีการดูดซับ (Adsorption theory) สามารถอธิบายด้วยแรงทางพันธะเคมี (Chemical bonds) เช่น พันธะไฮโดรเจน (Hydrogen bonding) แรงแวนเดอร์วาลส์ (Van der Waals' forces) และพันธะโควาเลนต์ (Covalent bonding) ทฤษฎีนี้เป็นทฤษฎีหลักในการเกิดปฏิกิริยาระหว่างพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกและชั้นเยื่อเมือก

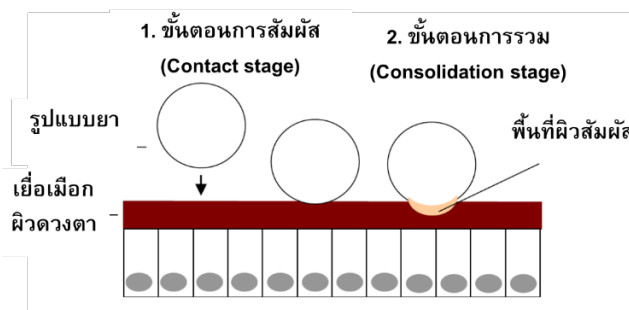
4. ทฤษฎีการแพร่ (Diffusion theory) เป็นการแพร่ของสายพอลิเมอร์เข้าสู่ชั้นพื้นผิวเยื่อเมือกของดวงตา โดยอาศัยความแตกต่างของความเข้มข้น น้ำหนักโมเลกุลของพอลิเมอร์ และความยาวของสายพอลิเมอร์ ความลึกของการแพร่ระหว่างพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกและชั้นเยื่อเมือกจะขึ้นอยู่กับค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ (Diffusion coefficient) และระยะเวลาในการสัมผัส ความลึกที่เหมาะสมจะสามารถสร้างพันธะกึ่งถาวร (Semi-permanent bond) เพิ่มความสามารถในการยึดติดได้

5. ทฤษฎีการประสานทางกล (Mechanical theory) การยึดติดเยื่อเมือกของพอลิเมอร์สามารถเพิ่มขึ้นได้จากการเชื่อมเกี่ยวกันระหว่างสายพอลิเมอร์กับพื้นผิวขรุขระบนชั้นเยื่อเมือก ทำให้พอลิเมอร์มีพื้นที่ผิวในการยึดเกาะบนเยื่อเมือกมากขึ้น ส่งผลให้เพิ่มการกระจายความหนืดและเพิ่มการยึดติดบนเยื่อเมือก และป้องกันการแยกออกระหว่างพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกและชั้นเยื่อเมือก

6. ทฤษฎีการแตกหัก (Fracture theory) เป็นทฤษฎีที่แตกต่างจาก 5 ทฤษฎีข้างต้น เป็นทฤษฎีที่สัมพันธ์กับแรงที่ใช้ในการแยกพันธะระหว่างพื้นผิวพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกกับชั้นเยื่อเมือกให้ออกจากกัน ซึ่งสาเหตุอาจเกิดได้จากความเค้น ความเครียด การแตกหักเนื่องจากความล้า อุณหภูมิ และอื่น ๆ

การยึดติดเยื่อเมือก (Mucoadhesion)

อันตรกิริยา (Interaction) ระหว่างชั้นเยื่อเมือกที่ครอบคลุมบนเนื้อเยื่อของร่างกาย กับพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติยึดเกาะกับเยื่อเมือกของร่างกาย ซึ่งมีทั้งชนิดที่ได้จากธรรมชาติ กิ่งสังเคราะห์ หรือพอลิเมอร์สังเคราะห์ ทำให้ยาติดอยู่บริเวณที่จะเกิดการดูดซึมได้นานขึ้น ช่วยลดความถี่ของการให้ยา เพิ่มการดูดซึมและค่าชีวประสิทธิผลของยา ช่วยป้องกันไม่ให้อาตุยถูกล้างในสภาวะที่ไม่เหมาะสม และเกิดการนำส่งอย่างจำเพาะเจาะจงไปยังบริเวณเป้าหมายมากขึ้น⁶ โดยขั้นตอนในการยึดติดเยื่อเมือกมี 2 ขั้นตอนหลัก⁷ แสดงในภาพที่ 2



ภาพที่ 2 ขั้นตอนการยึดติดเยื่อเมือก

1. ขั้นตอนการสัมผัส (Contact stage) พอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือก (Mucoadhesive polymers) หรือสารยึดติดเยื่อเมือก (Mucoadhesive agents) จะสัมผัสกับบริเวณพื้นผิวของเยื่อเมือก

2. ขั้นตอนการรวม (Consolidation stage) พอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกหรือสารยึดติดเยื่อเมือกจะแทรกตัวเกาะกับส่วนของเยื่อเมือก โดยการสร้างพันธะหรือแรงทางเคมีระหว่างโมเลกุล เช่น พันธะไฮโดรเจน แรงแวนเดอร์วาลส์ พันธะโควาเลนต์ที่ใช้พันธะไดซัลไฟด์ (Disulfide bridges) และปฏิกิริยาทางไฟฟ้า (Electrostatic interactions) ระหว่างพอลิเมอร์ที่มีประจุบวกกับมิวซินที่มีประจุลบ นอกจากนี้ยังมีแรงทางกายภาพ (Physical interaction) ในการยึดติด เช่น ทฤษฎีการแพร่สายพอลิเมอร์กับมิวซิน ทฤษฎีการเปียก

ของพอลิเมอร์บนมิวซิน และทฤษฎีการประสานทางกลระหว่างสายพอลิเมอร์กับมิวซิน ทำให้ระบบนำส่งยาอยู่ติดกับชั้นเยื่อเมือกได้นานมากขึ้น

ประเภทของพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกสำหรับการนำส่งยาผ่านดวงตา (Type of Mucoadhesive polymers for ocular drug delivery)⁹

1. อนุพันธ์ของเซลลูโลส (Cellulose derivatives) เซลลูโลสเป็นพอลิเมอร์แบบเส้นตรง ประกอบด้วย D-anhydroglucopyranose units (AGU) เชื่อมต่อกันด้วยพันธะ β -(1,4) glucosidic (ตารางที่ 1) พอลิเมอร์กลุ่มนี้ นิยมนำไปใช้ทำน้ำตาเทียม และเป็นสารเพิ่มความหนืดในตำรับเพื่อเพิ่มการนำส่งยาทางดวงตา⁹ ส่วนใหญ่จะเป็นพอลิเมอร์ที่ไม่มีประจุ (Non-ionic polymer) ทำให้แรงยึดติดระหว่างพอลิเมอร์กับดวงตานั้นมีเพียงแรงทางกายภาพ ตัวอย่างอนุพันธ์ของเซลลูโลสชนิดที่ไม่มีประจุ เช่น Methylcellulose (MC), Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) และ Hydroxypropyl cellulose (HPC) ส่วน Sodium carboxymethylcellulose (NaCMC) มีประจุลบ (Anion) ทำให้มีแรงทางเคมีมาเกี่ยวข้องด้วย¹⁰ Mandal S. และคณะได้ศึกษาการนำส่งด้วยยา 0.5% Moxifloxacin hydrochloride ทางดวงตาในรูปแบบยาหยอดตา โดยใช้ 1.5% HPMC E50LV และ 0.5% HPMC K4M เป็นสารเพิ่มความหนืดในตำรับ เพื่อเพิ่มชีวประสิทธิผลและความร่วมมือของผู้ป่วย พบว่าตำรับที่มี 1.5% HPMC E50LV และ 0.5% HPMC K4M สามารถเกาะติดที่ดวงตาได้นานกว่าตำรับอื่น ๆ และมีค่าชีวประสิทธิผลมากกว่าตำรับอื่น ๆ¹¹

2. กรดพอลิอะคริลิก (Polyacrylic acid; PAA) หรือคาโบเมอร์ (Carbomer) เป็นพอลิเมอร์ที่มีประจุลบ (Anion) ประกอบด้วยหมู่ไวนิล (Vinyl) และหมู่ปลายสายกรดคาร์บอกซิลิก (Carboxylic acid) (ตารางที่ 1) นิยมใช้พอลิเมอร์ชนิดนี้เป็นพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกทางดวงตาอย่างกว้างขวาง เพราะมีแรงพันธะเคมีที่แข็งแรงอย่างมาก คือ พันธะไฮโดรเจน ที่ทำปฏิกิริยากับมิวซินบนเยื่อเมือกตาที่ pH 7 แล้วทำให้พอลิเมอร์ไม่แสดงประจุ (Deionization) พอลิเมอร์ชนิดนี้มีคุณสมบัติคล้ายเยื่อเมือกตาในการทำหน้าที่หล่อลื่นให้กับดวงตาดังนั้น จึงนิยมใช้ทำเป็นสารช่วยเพิ่มความหนืดในน้ำตาเทียม นอกจากนี้ แรงทางกายภาพในการยึดติดเยื่อเมือกที่ดวงตาของพอลิเมอร์จะขึ้นกับความเข้มข้นของพอลิเมอร์ด้วย ยิ่งมีความเข้มข้นมาก ความสามารถในการยึดติดจะเพิ่มขึ้น Wu H. และคณะศึกษาการนำส่งด้วยยา 0.1% Baicilin ทางดวงตาในรูปแบบเจลก่อตัวเอง (*in situ* gel forming) โดยใช้ 0.3% Carbopal 974P และ 0.6% HPMC E4M ผลการทดลองพบว่า ค่าชีวประสิทธิผลในการนำส่งยาผ่านดวงตาส่งขึ้นและความคงสภาพของตัวยาดังนั้น เมื่อเทียบกับยาหยอดตาในห้องทดลอง (Area under the concentration-time curve; AUC และ Maximum or Peak Concentration; C_{max} มีค่ามากขึ้น 6.1 เท่า และ 3.6 เท่า ตามลำดับ เมื่อเทียบกับกลุ่มตัวอย่าง)¹²

3. กรดไฮยาลูโรนิก (Hyaluronic acids; HA) เป็นพอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติ มีขนาดโมเลกุลขนาดใหญ่ ส่วนใหญ่มักพบในวุ้นลูกตา (Vitreous humour) หรือเนื้อเยื่อเกี่ยวพันของร่างกาย ประกอบด้วย D-glucuronic acid และ N-acetyl-D-glucosamine เชื่อมต่อกันด้วยพันธะ β -1,4 และ β -1,3 glycosidic (ตารางที่ 1) พอลิเมอร์ชนิดนี้มีคุณสมบัติชอบน้ำ (Hydrophilicity) มีประจุลบ เข้ากันได้กับเนื้อเยื่อลูกตา และสามารถปกคลุมดวงตาได้อย่างทั่วถึง นอกจากนี้ HA ยังสามารถยึดเกาะกับดวงตาได้ดี เนื่องจากพอลิเมอร์ชนิดนี้อาศัยทฤษฎีการแพร่สายพอลิเมอร์กับมิวซิน เมื่อขนาดโมเลกุลและความเข้มข้นของ HA มากขึ้น มีผลเปลี่ยนแปลงการไหลของ HA จากการไหลแบบนิวตันเนียนเป็นแบบนอนนิวตันเนียน (Newtonian to non-newtonian) ทำให้

ความหนืดและความยืดหยุ่นของพอลิเมอร์เพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้เกาะติดดวงตาได้ยาวนานขึ้น Xu Y. และคณะได้ศึกษาการนำส่งตัวยา 0.5% Pilocarpine เข้าสู่ดวงตากระต่าย โดยผสมกับ 0.25% HA พบว่าสามารถเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลในการนำส่งยาเข้าสู่ดวงตามากกว่าตัวยา 1% Pilocarpine รูปแบบสารละลายยาหยอดตาที่มีจำหน่ายในท้องตลาด 1.75 เท่า¹³

4. โพล็อกซามเมอร์ (Poloxamers; Pluronic®) ประกอบด้วย Poly(ethylene oxide) และ Poly(propylene oxide) (ตารางที่ 1) พอลิเมอร์ชนิดนี้สามารถเปลี่ยนสถานะจากของเหลวไปเป็นของแข็ง (Sol-to-gel) ที่อุณหภูมิ 25-30 องศาเซลเซียส มีคุณสมบัติเป็นพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือก เนื่องจากมีส่วนที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำในโครงสร้าง ทำให้เกิดแรงทางกายภาพในการยึดติดกับเยื่อเมือก โดยอาศัยหลักการตามทฤษฎีการแพร่สายพอลิเมอร์กับมิวซิน เมื่อพอลิเมอร์ชนิดนี้ก่อตัวเป็นเจลจะเพิ่มระยะเวลาในการยึดติดดวงตาและเพิ่มการดูดซึมของยาเข้าสู่ดวงตา Nesseem DI. ได้ศึกษาการใช้ตัวยา 0.3% Sparfloxacin ในการรักษากระจกตาอักเสบ โดยใช้ 15% Pluronic F127 และ 10% Pluronic F68 ผสมกันเพื่อนำส่งยาเข้าสู่ดวงตา ผลการศึกษาพบว่าสูตรตำรับที่ผสม Pluronic เพื่อเป็น *in situ* gel forming มีเปอร์เซ็นต์การปลดปล่อยตัวยามากกว่าและสามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาได้นาน 24 ชั่วโมง เมื่อเทียบกับยาหยอดตาแบบธรรมดาในท้องตลาด¹⁴

5. พอลิแซ็กคาไรด์ (Polysaccharides) เป็นพอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติ มีความปลอดภัย ไม่เป็นพิษ เข้ากันได้กับร่างกายและสามารถย่อยสลายได้เองตามธรรมชาติ ได้แก่ อัลจิเนต (Alginate) ไชโลกลูแคน (Xyloglucan) แซนแทนกัม (Xanthan gum) เจแลนกัม (Gellan gum) กัวกัม (Guar gum) คาร์ราจีแนน (Carrageenan) ไคโตซาน (Chitosan) (ตารางที่ 1) พอลิแซ็กคาไรด์เป็นพอลิเมอร์ที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ ส่วนใหญ่มีประจุเป็นลบ มีความสามารถในการยึดติดเยื่อเมือกที่ดวงตาได้ ทำให้ตัวยาสามารถอยู่บนดวงตาได้นานขึ้น ส่งผลให้เพิ่มการซึมผ่านที่ดวงตามากขึ้น รายละเอียดของพอลิแซ็กคาไรด์บางชนิด ได้แก่

ไชโลกลูแคน (Xyloglucan) เป็นพอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติที่อยู่ในผนังเซลล์พืช เช่น เมล็ดมะขามเหมาะสำหรับประยุกต์ใช้ในทางเภสัชกรรม เช่น การนำส่งยาทางดวงตา Xyloglucan สามารถยึดเกาะดวงตาได้ดี ถูกกำจัดออกไปได้ช้า และเป็นตัวควบคุมการปลดปล่อยตัวยา การเปลี่ยนสถานะจากของเหลวไปเป็นของแข็งจะเกิดขึ้นได้เมื่อหมู่กาแลคโตส (Galactose) ของ xyloglucan ถูกกำจัดออกไปมากกว่า 35% การกำจัดหมู่ galactose จะช่วยเพิ่มแรงแวนเดอร์วาลส์ของพอลิเมอร์^{15,16} Burgalassi S. และคณะ ได้ศึกษาการนำส่งตัวยา 2% Timolol ผ่านดวงตาของกระต่าย โดยใช้ 2.5% Xyloglucan เป็นพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกดวงตา ผลการทดลองพบว่า สูตรตำรับที่มีไชโลกลูแคนสามารถลดความดันในลูกตาได้มากกว่าผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด ทั้งนี้สูตรตำรับที่มีไชโลกลูแคนเป็นองค์ประกอบจะมีความเข้มข้นของตัวยาน้อยกว่าผลิตภัณฑ์ที่จำหน่ายในท้องตลาด (5% Timolol) เนื่องจากสามารถเกาะติดดวงตาได้ยาวนานกว่า¹⁷

ไคโตซาน (Chitosan) เป็นพอลิเมอร์ประจุบวก ประกอบด้วยกลูโคซามีน (Glucosamine) และ N-acetylglucosamine เชื่อมต่อกันด้วยพันธะ β -1,4 glycosidic (ตารางที่ 1) เป็นพอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติ มีความปลอดภัย ไม่เป็นพิษ เข้ากันได้กับร่างกายและสามารถย่อยสลายได้เองตามธรรมชาติ พอลิเมอร์ชนิดนี้มีคุณสมบัติต้านเชื้อจุลินทรีย์ (Antimicrobial) และสมานแผล (Wound-healing) ได้ นอกจากนี้ ไคโตซานยังมีคุณสมบัติชอบน้ำ กระจายตัวได้ดีบนดวงตา และมีความสามารถในการยึดติดเยื่อเมือกที่ดวงตาได้ดี เนื่องจากเป็นพอลิเมอร์ที่มีหมู่อะมิโน (Amino group) ที่แสดงประจุบวก สามารถจับกับอนุพันธ์ของกรดเซียลิก (Sialic acid residues) ในมิวซินที่แสดงประจุลบ ทำให้เกิดแรงทางไฟฟ้าที่ pH ใกล้เคียงกับน้ำตา (pH 7.5) และพอลิเมอร์ชนิดนี้สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างมิวซินได้ Felt O. และคณะ ได้ศึกษาการนำส่งตัวยา 0.3% Tobramycin

ผ่านดวงตาพบว่า สูตรตำรับที่มี 0.5, 1%, 1.5% Chitosan มีความสามารถยึดติดที่ดวงตาได้นาน และสามารถนำส่งยาได้มากกว่า 3 เท่า เมื่อเทียบกับผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด¹⁸

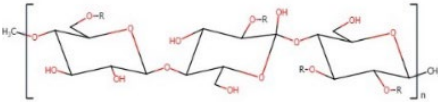
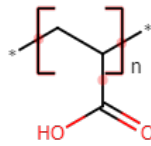
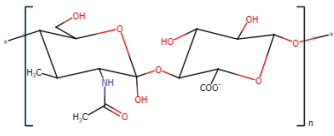
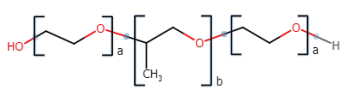
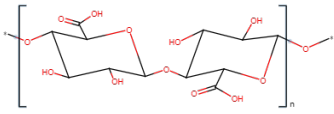
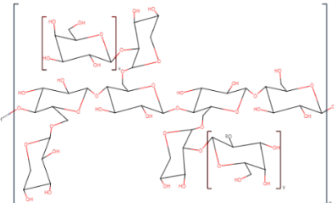
6. ไทโอเมอร์ (Thiomers) เป็นพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกรุ่นที่สอง (Second generation mucoadhesive polymers) ที่มีการดัดแปลงโครงสร้างโมเลกุลให้มีหมู่ฟังก์ชันไทออล (thiol; -SH) เพื่อให้สามารถช่วยยึดเกาะกับเยื่อเมือกได้อย่างแข็งแรงและจำเพาะเจาะจงมากขึ้น โดยจะเกิดพันธะกับกรดอะมิโนซิสเทอีนที่พบเป็นจำนวนมาก (Cysteine rich domain) ในมิวซินไกลโคโปรตีน (ตารางที่ 1) ไทโอเมอร์ยังช่วยเพิ่มการซึมผ่านของยาผ่านดวงตามากขึ้น ด้วยกลไกยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซีนฟอสฟาเทส (Protein tyrosine phosphatase, PTP) ส่งผลให้รอยต่อระหว่างเซลล์ (Tight junctions) เปิดออก นอกจากนี้ ไทโอเมอร์ยังสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ เช่น ทริปซิน (Trypsin) แอลฟา-ไคโมทริปซิน (Alpha-chymotrypsin) และคาร์บอกซิเพปติเดสเอ (Carboxypeptidase A) และป้องกันการเกิดอนุมูลอิสระในตำรับ ทำให้ตัวยาไม่ถูกทำลาย Hornof MD. และคณะ ได้ศึกษาการนำส่ง 0.01% Sodium fluorescein (NaFlu) และ 1% Dexamethasone phosphate (DexPO₄) โดยใช้ 0.75% และ 0.5% Polycarbophil-cysteine ตามลำดับ Polycarbophil-cysteine เป็นพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือก โดยที่ Polycarbophil เป็นสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ย่อยโปรตีน เช่น ทริปซิน แอลฟา-ไคโมทริปซิน และคาร์บอกซิเพปติเดสเอ พอลิเมอร์ชนิดนี้จึงจัดอยู่เป็นไทโอเมอร์ชนิดที่มีสมบัติในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ พบว่าสามารถช่วยเพิ่มการซึมผ่านของยา NaFlu และ DexPO₄ เข้าสู่ดวงตาได้ 2.2 และ 2.4 เท่า เมื่อเทียบกับสูตรตำรับที่ใช้ 0.75% และ 0.5% Polycarbophil แบบไม่ได้ดัดแปลงโครงสร้างตามลำดับ และไม่พบความเป็นพิษต่อดวงตาหลังจากใช้¹⁹

นอกจากนี้ยังมีการพัฒนาไทโอเมอร์ให้มีความคงตัว และมีความสามารถในการจับกับมิวซินในชั้นเยื่อเมือกตาได้มากขึ้น โดยเตรียมให้อยู่ในรูป preactivated thiomers ซึ่งเป็นการดัดแปลงโครงสร้างของไทโอเมอร์ที่ตำแหน่งหมู่ไทออล ให้มีพันธะไดซัลไฟด์กับโมเลกุลที่มีหมู่ไทออล Perrone M. และคณะ ได้ศึกษาการปลดปล่อยของ 1% Econazole โดยใช้ The S-protected thiolated Eudragit® L100-55 เป็นพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกดวงตา พอลิเมอร์ชนิดนี้เป็นไทโอเมอร์ที่มีการเชื่อมต่อกับหมู่ไทออลกับ 6-เมอร์แคปโตนาไมด์ (6-Mercaptionicotinamide) ผลการทดลองพบว่า สามารถยึดติดกับเยื่อเมือกบริเวณเยื่อบุตาได้นาน 1.91 เท่า และปลดปล่อยตัวยาแบบออกฤทธิ์เป็นระยะเวลา 8 ชั่วโมง เมื่อเทียบกับ Eudragit® L100-55 ที่ไม่ได้ดัดแปลงโครงสร้าง เนื่องจากการสร้างพันธะไดซัลไฟด์ในสายพอลิเมอร์ทำให้หมู่ไทออลมีความคงตัวที่ดีขึ้น ลดการเสียดสีของหมู่ไทออลจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน และการเติม 6-mercaptionicotinamide ทำให้ความชอบไขมันของพอลิเมอร์เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ถูกชะออกโดยน้ำตาได้ช้าลง²⁰

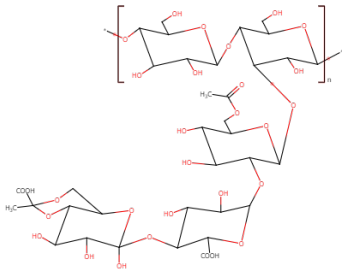
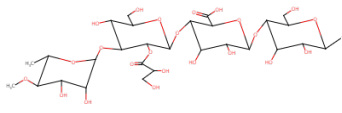
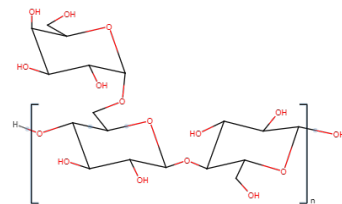
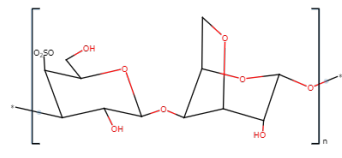
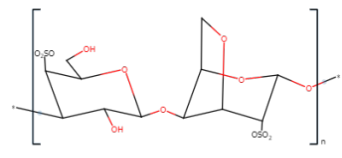
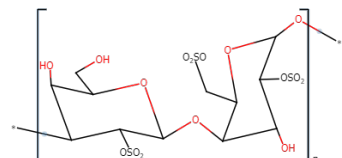
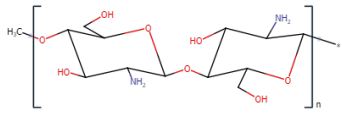
7. อะคริเลต (Acrylates) เป็นพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกรุ่นที่สอง (Second generation mucoadhesive polymers) ได้จากการนำโครงสร้างของหมู่อะคริเลต (ตารางที่ 1) มาเชื่อมต่อกับสายพอลิเมอร์ ทำให้ได้พอลิเมอร์ที่มีหมู่ไวนิลในสายพอลิเมอร์ สามารถเกิดพันธะเคมีกับชั้นเยื่อเมือกด้วยการสร้างพันธะโควาเลนต์กับหมู่ไทออลของไกลโคโปรตีนผ่านปฏิกิริยา Michael addition โดยพันธะคู่ของหมู่อะคริเลตจะเปลี่ยนมาสร้างพันธะเดี่ยวกับหมู่ไทออลของชั้นเยื่อเมือก ทำให้หมู่อะคริเลตมีสมบัติที่ดีในการยึดติดชั้นเยื่อเมือกบนพื้นผิวของดวงตามากกว่าพอลิเมอร์รุ่นแรก Brannigan RP. และ Khutoryanskiy VV. ได้ศึกษาการปลดปล่อยของ 0.5% Pilocarpine HCl โดยใช้ Poly((2-dimethylamino)ethyl methacrylate) (PDMAEMA) เป็นพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกดวงตา ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ที่มีหมู่อะคริเลตที่เชื่อมต่อกับหมู่เอมีนที่ติดประจุบวก ส่งผลให้สามารถยึดติดกับเยื่อเมือกดวงตาด้วย 2 กลไก คือ การเกิดแรงประจุทางไฟฟ้าของไกลโคโปรตีนที่มีประจุลบกับหมู่เอมีนใน

โครงสร้างพอลิเมอร์ที่มีประจุบวก และการเกิดพันธะโควาเลนต์ระหว่างหมู่ไทออลของเยื่อเมือกและหมู่อะคริเลตของพอลิเมอร์ ผลการทดลองพบว่า เมื่อเวลาผ่านไป 60 นาที สูตรตำรับที่มี PDMAEMA สามารถเพิ่มการยึดติดกับเยื่อเมือกดวงตาได้นานขึ้น เมื่อเทียบกับพอลิเมอร์ที่ไม่ได้เติมหมู่ฟังก์ชันอย่างมีนัยสำคัญ และการปลดปล่อยตัวยาผ่านดวงตาของ 0.5% Pilocarpine HCl ในสูตรตำรับที่มี PDMAEMA เป็นการปลดปล่อยตัวยาแบบออกฤทธิ์เห็นเป็นระยะเวลา 6 ชั่วโมง เมื่อเทียบกับสารละลาย 0.5% Pilocarpine HCl ที่ปลดปล่อยยาภายในระยะเวลาเพียง 10 นาที²¹

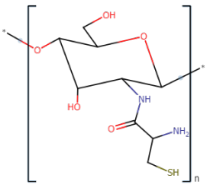
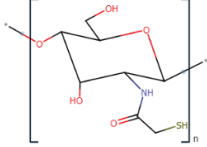
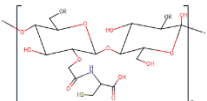
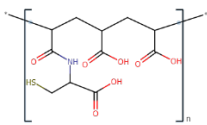
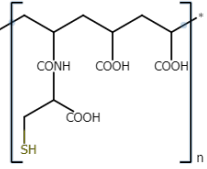
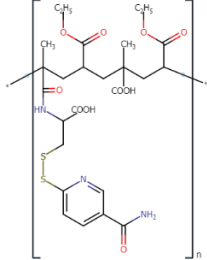
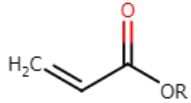
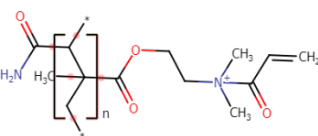
ตารางที่ 1 สรุปพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกในการนำส่งยาผ่านดวงตา⁶

พอลิเมอร์	ขนาดโมเลกุล	ประจุ	ความสามารถในการยึดติดเยื่อเมือกดวงตา	โครงสร้าง
1. Cellulose derivatives	Cellulose: 160kDa MC: 10-220kDa NaCMC: 90kDa HPMC: 86kDa HEC: 250 kDa	NI NaCMC: Anion	++(+)	 <p>R: H (cellulose) CH₃ (methylcellulose) CH₂COONa (sodium carboxymethylcellulose) CH₃ and OCH₂CH(OH)CH₃ (hydroxypropylmethylcellulose) CH₂CH₂OCH₂CH₂OH (hydroxyethylcellulose)</p>
2. Poly (acrylic acid) PAA or Carbomer	450 kDa	Anion	+++	
3. Hyaluronic acids (HA)	300-2000 kDa	Anion	+++	
4. Poloxamers (Pluronics®)	4000 Da	NI	++	
5. Polysaccharides				
Alginate	20-240 kDa	Anion	++(+)	
Xyloglucan	620 kDa	NI	+	

ตารางที่ 1 สรุปพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกในการนำส่งยาผ่านดวงตา⁶ (ต่อ)

พอลิเมอร์	ขนาดโมเลกุล	ประจุ	ความสามารถในการยึดติดเยื่อเมือกดวงตา	โครงสร้าง
Xanthan gum	4-2000 kDa	Anion	+	
Gellan gum	70-500 kDa	Anion	++(+)	
Guar gum	1000-5000 kDa	NI	+	
Carrageenan	Kappa: 25-900 kDa	Anion	+	 <p>Kappa Carrageenan</p>
	Iota: 100-3000 kDa			 <p>Iota Carrageenan</p>
	Lambda: 500-600 kDa			 <p>Lambda Carrageenan</p>
Chitosan	2.8-3.8 kDa	Cation	+++	

ตารางที่ 1 สรุปพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกในการนำส่งยาผ่านดวงตา⁶ (ต่อ)

พอลิเมอร์	ขนาดโมเลกุล	ประจุ	ความสามารถในการยึดติดเยื่อเมือกดวงตา	โครงสร้าง
6. Thiomers	UN	UN	++++	<p>Chitosan-cysteine</p>  <p>Chitosan-thioglycolic acid</p>  <p>NaCMC-cysteine</p>  <p>PAA-cysteine</p>  <p>Poly-carbophil-cysteine</p>  <p>S-protected thiolated Eudragit® L100-55</p> 
7. Acrylates	UN	UN	++++	<p>Acrylates</p>  <p>PDMAEMA</p> 

+ ยึดติดเยื่อเมือกน้อย, ++ ยึดติดเยื่อเมือกกลาง, +++ ยึดติดเยื่อเมือกสูง, ++++ ยึดติดเยื่อเมือกสูงมาก
 Anion: ประจุลบ, Cation: ประจุบวก, Non-ion (NI): ไม่มีประจุ, UN: ขึ้นกับชนิดของพอลิเมอร์ที่ไปเกาะติด

บทสรุป

การใช้พอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกในการนำส่งยาผ่านดวงตา สามารถเพิ่มระยะเวลายึดติดของยาบนดวงตาได้นานมากขึ้น และส่งผลให้เพิ่มค่าชีวประสิทธิผลในการนำส่งยาผ่านดวงตา พอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกเหล่านี้มีบทบาทสำคัญในการช่วยควบคุมการปลดปล่อยตัวยาเข้าสู่ดวงตา ด้วยกลไกการเพิ่มความหนืดและการเกิดอันตรกิริยาระหว่างชั้นเยื่อเมือกทั้งแรงทางกายภาพและแรงทางเคมี ปัจจัยที่ส่งผลต่อพอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือก ได้แก่ ความเข้มข้นของพอลิเมอร์ ขนาดโมเลกุลของพอลิเมอร์ ประจุของพอลิเมอร์ และค่าความเป็นกรด-ด่างของพอลิเมอร์ การพัฒนาเทคโนโลยีและระบบนำส่งยาด้วยการใช้พอลิเมอร์ยึดติดเยื่อเมือกในการนำส่งยาผ่านดวงตาสามารถทำให้การรักษาโรคทางตามีประสิทธิภาพมากขึ้น เพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย และสามารถใช้จ่ายได้อย่างปลอดภัยมากขึ้นด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Salminen L. Review: systemic absorption of topically applied ocular drugs in humans. *J. Ocul. Pharmacol.* 1990;6:243–49.
2. Sintzel MB, Bernatchez SF, Tabatabay C, Gurny R. Biomaterials in ophthalmic drug delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1996;42:358–74.
3. Hui HW, Robinson JR. Ocular drug delivery of progesterone using a bioadhesive polymer. *Int. J. Pharm.* 1985;26:203–13.
4. Robinson JC. Ocular anatomy and physiology relevant to ocular drug delivery, in: A.K. Mitra (Ed.). *Ophthalmic Drug Delivery Systems*. New York: Marcel Dekker; 1993:29–57.
5. Annas GJ. Dry eye information and treatment. Institut de l'œil des Laurentides [Internet]. 2016 [cited 2019 Oct 25] ;363:1687-9. Available from: http://www.institutdeloeil.com/documents/pdf/D%C3%A9pliant_anglais/Dry-Eye_AOUT16_HR.pdf
6. Khare A, Grover K, Pawar P, Singh I. Mucoadhesive polymers for enhancing retention in ocular drug delivery: A critical review. *Reviews of Adhesion and Adhesives*. 2014;2(4):467-502.
7. Smart JD. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Adv Drug Deliv Rev.* 2005;57(11):1556-68.
8. Chowdary KPR, Shrinivasrao Y. Mucoadhesive drug delivery systems: A review of current status. *Indian Drugs*. 2000;37:400–6.
9. Lin CP, Boehnke M. Influences of methylcellulose on corneal epithelial wound healing. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 1999;15:59–63.
10. Donabedian DH, Martin L. Compositions comprising cationic polysaccharides and cationic drugs. *EP.* 1999;8:300–10.
11. Mandal S, Thimmasetty MK, Prabhushankar G, Geetha M. Formulation and evaluation of an *in situ* gel-forming ophthalmic formulation of moxifloxacin hydrochloride. *Int. J. Pharm. Investig.* 2012;2:78–82.

12. Wu H, Liu Z, Peng J, Li L, Li N, Li J, Pan H. Design and evaluation of baicalin-containing *in situ* pH-triggered gelling system for sustained ophthalmic drug delivery. *Int. J. Pharm.* 2011;410:31–40.
13. Xu Y, Song JZ, Pang GR, Chen ZJ, Zhang JJ, Lu XF. Ocular pharmacokinetics of 0.5% pilocarpine with sodium hyaluronate in rabbits. *Zhonghua. Yan. Ke. Za. Zhi.* 2004;40:87–9.
14. Nesseem DI. Ophthalmic delivery of sparfloxacin from *in situ* gel formulation for treatment of experimentally induced bacterial keratitis. *Drug. Test. Anal.* 2011;3:106–15.
15. Abhijeet DK, Aditya AJ, Chirag LP, Prasad DA, Chandrakantsing VP. Xyloglucan: A functional biomacromolecule for drug delivery applications. *Int. J. Biol. Macromol.* 2017;104:799-812.
16. Pardeshi CV, Kulkarni AD, Belgamwar VS, Surana SJ. Xyloglucan for drug delivery applications. *Fundamental Biomaterials: Polymers.* 2018;143–69.
17. Burgalassi S, Chetoni P, Panichi L, Boldrini E, Saettone MF. Xyloglucan as a novel vehicle for timolol: pharmacokinetics and pressure lowering activity in rabbits. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2000;16:497–509.
18. Felt O, Furrer P, Mayer JM, Plazonnet B, Buri P, Gurny R. Topical use of chitosan in ophthalmology: tolerance, assessment and evaluation of precorneal retention. *Int. J. Pharm.* 2000;180:185–93.
19. Hornof MD, Bernkop-Schnürch A. *In vitro* evaluation of the permeation enhancing effect of polycarbophil–cysteine conjugates on the cornea of rabbits. *J Pharm Sci.* 2002;91:2588–92.
20. Perrone M, Lopalco A, Lopodota A, Cutrignelli A, Laquintana V, Douglas J, et al. Preactivated thiolated glycogen as mucoadhesive polymer for drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm.* 2017;119:161-9.
21. Brannigan RP, Khutoryanskiy VV. Synthesis and evaluation of mucoadhesive acryloyl-quaternized PDMAEMA nanogels for ocular drug delivery. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2017;155:538-43.