



## บทความฟื้นฟูวิชาการ ออนไลน์ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

### ระบบนำส่งยาทางผิวหนัง : กาวไวต่อแรงกด

Transdermal drug delivery systems: Pressure-sensitive adhesives

ขวัญพุกธา อรุณประเสริฐ, ปราณิต โอปณะโสภิต, ประสพชัย พัฒน์โรจนโสภณ\*

กลุ่มวิจัยและพัฒนานวัตกรรมสีเขียวทางเภสัชศาสตร์ ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์  
มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

\*ติดต่อผู้พิมพ์ : patrojanasophon\_p@su.ac.th

**Kwanputtha Arunprasert, Praneet Opanasopit, Prasopchai Patrojanasophon\***

Pharmaceutical Development of Green Innovations Group (PDGIG), Department of  
Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra  
Palace Campus, Nakhon Pathom

\*Corresponding Author: patrojanasophon\_p@su.ac.th

รหัส : 1006-1-000-001-01-2564

จำนวนหน่วยกิต : 2.50

วันที่รับรอง : 8 มกราคม 2564

วันที่หมดอายุ : 7 มกราคม 2565

### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ทราบถึงความหมาย ความสำคัญ และประโยชน์ของกาวไวต่อแรงกดสำหรับการนำส่งยาทางผิวหนัง
2. เพื่อให้ทราบถึงแนวทางการพัฒนากาวไวต่อแรงกดสำหรับใช้ในระบบการนำส่งยาผ่านผิวหนัง

### บทคัดย่อ

ระบบนำส่งยาทางผิวหนังได้รับความนิยมเป็นอย่างมากในปัจจุบัน และมีเภสัชภัณฑ์รูปแบบแผ่นแปะผิวหนังวางจำหน่ายอยู่ในท้องตลาดเป็นจำนวนมาก โดยทั่วไปแล้วแผ่นแปะผิวหนังต้องอาศัยพอลิเมอร์ซึ่งทำหน้าที่เป็นกาวเพื่อยึดติดแผ่นแปะกับผิวหนัง ซึ่งกาวชนิดนี้เรียกว่า กาวไวต่อแรงกด ปัจจุบันพอลิเมอร์ที่ใช้ทำกาวไวต่อแรงกด มี 3 กลุ่ม ได้แก่ อะคริเลต ซิลิโคน และพอลิไอโซบิวทีลีน แต่อย่างไรก็

ตามพอลิเมอร์ทั้ง 3 กลุ่มนี้ก็ยังมีปัญหาต่างๆ เช่น การไม่เข้ากันกับตัวยาสำคัญบางชนิด มีสมบัติการติดผิวหนังไม่ดี มีอัตราการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนังได้ต่ำ และมีการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ ซึ่งบางชนิดอาจก่อให้เกิดมลพิษต่อสิ่งแวดล้อมได้ ดังนั้นอาจพัฒนาการวางตัวต่อแรงกดโดยการปรับปรุงโครงสร้างของกาวไวต่อแรงกดที่มีอยู่เพื่อให้ได้พอลิเมอร์ชนิดใหม่ การดัดแปรโครงสร้างทางเคมีโดยเทคนิคการต่อกิ่ง และการดัดแปรทางกายภาพโดยเติมสารช่วยต่างๆ ในตำรับ ซึ่งช่วยให้ได้เภสัชภัณฑ์รูปแบบแผ่นแปะที่มีคุณภาพดีและมีประสิทธิภาพในการรักษา

**คำสำคัญ:** ระบบนำส่งยาทางผิวหนัง พอลิเมอร์ กาวไวต่อแรงกด แผ่นแปะผิวหนัง

### Abstract

Transdermal drug delivery systems are very popular nowadays, and a number of transdermal patches are available on the market. Generally, transdermal patches require a polymer that acts as a glue to attach the patch to the skin. This glue is called pressure-sensitive adhesives (PSAs). Three types of polymers are commonly used as PSAs, including acrylates, silicones, and polyisobutylenes. However, these polymers may have problems such as the incompatibility with some drugs, insufficient adhesion properties, low rate of permeation into the skin, and the use of organic solvents that causes pollution to the environment. Therefore, PSAs can be further improved by modifying the structure of the well-known PSAs to get a new type of polymer, chemical modification via grafting techniques, and physical modification by adding excipients. These could provide high quality and effective transdermal patches.

**Keywords:** transdermal drug delivery systems, polymers, pressure-sensitive adhesives, transdermal patches

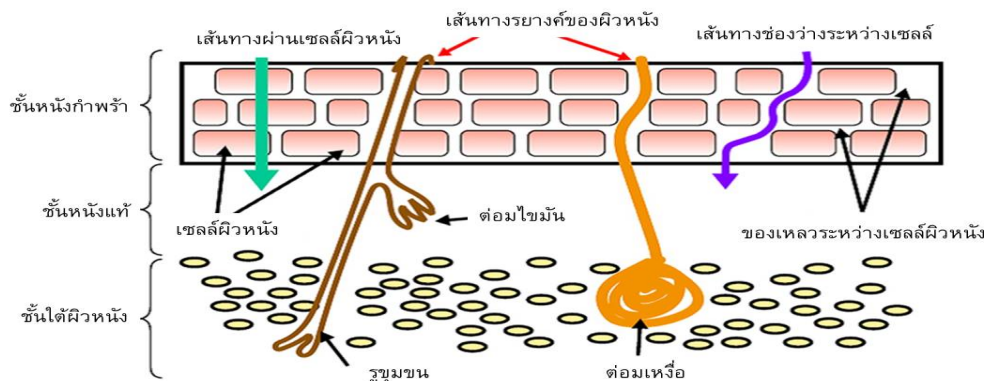
### บทนำ

ระบบนำส่งยาทางผิวหนัง (transdermal drug delivery system) เป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่มีความสนใจในปัจจุบัน เนื่องจากเป็นวิธีที่เพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาจากผู้ป่วย เป็นวิธีที่บริหารง่ายและสะดวก ไม่ทำให้ผู้ป่วยรู้สึกเจ็บตึงเช่นการบริหารยาแบบฉีด สามารถหลีกเลี่ยงการถูกทำลายยาจากกรดและน้ำย่อยในระบบทางเดินอาหาร รวมถึงหลีกเลี่ยงการทำลายยาที่ตับ (hepatic first-pass metabolism) และสามารถลดความถี่ในการใช้ยาได้ เช่น แผ่นแปะคุมกำเนิดแบบรายเดือน นอกจากนี้ยังสามารถลดอาการข้างเคียง เช่น แผ่นแปะแก้ปวดในกลุ่มยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory, NSAIDs) ที่สามารถลดการเกิดการระคายเคืองทางเดินอาหารและลดความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ แต่ระบบนำส่งยาทางผิวหนังยังมีข้อจำกัดของตัวยาสำคัญที่จะนำมาใช้ คือมีตัวยาเพียงไม่กี่ชนิดที่สามารถผ่านผิวหนังจนถึงขนาดที่มีฤทธิ์ในการรักษาได้ เนื่องจากผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียม (stratum corneum) ทำหน้าที่เป็นตัวกีดขวาง สมบัติของตัวยาหรือสารที่สามารถซึมผ่านผิวหนัง

ได้ดี ต้องมีน้ำหนักโมเลกุลของตัวยาสำคัญน้อยกว่า 600 Da นอกจากนี้ควรมีสัมบัติทางเคมีฟิสิกส์อื่นๆ ที่เหมาะสมเช่น มีค่าสัมประสิทธิ์การแบ่งภาค (partition coefficient) หรือ Log P ประมาณ 1-3 รวมไปถึงค่า pKa และค่าความเป็นกรดต่างของสารละลายก็สามารถส่งผลต่อการแตกตัวของยา จึงทำให้มีผลต่อการซึมผ่านผิวหนังของตัวยาเช่นกัน ซึ่งยาในรูปแบบที่ไม่แตกตัวสามารถซึมผ่านผิวหนังได้ดีกว่ารูปที่แตกตัว แต่อาจมียาบางกลุ่มที่การซึมผ่านผิวหนังอยู่ในรูปที่แตกตัวได้ นอกจากนี้ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาต้องต่ำ (potent drugs) เนื่องจากในระบบนำส่งยาทางผิวหนังอาจไม่สามารถบรรจุยาในปริมาณสูงได้<sup>1-4</sup>

เมื่อนำแผ่นแปะปิดทับลงบนผิวหนัง ตัวยาสำคัญจะออกฤทธิ์ได้เมื่อตัวยาลดปล่อยออกจากยาพื้น (vehicle/base) โดยกระบวนการแพร่ (diffusion) สู่ผิวหนัง จากนั้นตัวยาจะเกิดการซึมผ่าน (penetration) ผ่านชั้นของผิวหนัง เกิดการแพร่ของสารเข้าสู่หลอดเลือด ไปยังระบบไหลเวียนโลหิตเข้าสู่ร่างกายและออกฤทธิ์ ณ อยุ่วะเป้าหมาย ซึ่งช่องทางหลักในการซึมผ่านของตัวยาเข้าสู่ผิวหนัง มี 2 ช่องทาง<sup>1</sup> ดังแสดงในรูปที่ 1 ได้แก่

1. เส้นทางรยางค์ของผิวหนัง (transappendageal route) เป็นเส้นทางที่ผ่านต่อมและท่อที่บริเวณผิวหนัง ซึ่งได้แก่ รูขุมขน ต่อมเหงื่อ และต่อมไขมัน เป็นเส้นทางที่ให้สารหรือยาโมเลกุลใหญ่และละลายน้ำดี สามารถซึมผ่านผิวหนังทางช่องทางนี้ได้ แต่อย่างไรก็ตามรยางค์ของผิวหนังมนุษย์มีพื้นที่เพียงร้อยละ 0.1 ของผิวหนังทั้งหมด ดังนั้นเส้นทางนี้จึงอาจไม่มีนัยสำคัญต่อการซึมผ่านผิวหนังของยาทั่วไป



รูปที่ 1 ช่องทางต่างๆที่ตัวยาซึมผ่านเข้าสู่ผิวหนัง (ดัดแปลงจาก Erdő F และคณะ, 2016)<sup>5</sup>

2. เส้นทางชั้นผิวหนัง (transepidermal route) โดยมีผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมเป็น rate-limiting barrier ในการซึมผ่านของตัวยา สามารถแบ่งออกเป็น 2 ช่องทางคือ

2.1 เส้นทางช่องว่างระหว่างเซลล์ (intercellular route) บริเวณช่องว่างระหว่างเซลล์ประกอบด้วยชั้นคูลิพิดแบบต่อเนื่อง ซึ่งมีลักษณะพิเศษแตกต่างจากไขมันบริเวณอื่นของร่างกายคือ ไม่มีฟอสโฟลิพิดแต่มีเซราไมด์หลายชนิด การจัดเรียงตัวของลิพิดในชั้นสตราตัมคอร์เนียมสามารถควบคุมปริมาณน้ำที่ผิวหนังได้ และเป็นตัวกำหนดการซึมผ่านของยาทางผิวหนัง ซึ่งมีความสำคัญต่อการซึมผ่านผิวหนังของยาหรือสารที่มีโมเลกุลขนาดเล็กและไม่มีขั้ว

2.2 เส้นทางผ่านเซลล์ผิวหนัง (transcellular route) เป็นเส้นทางที่เหมาะสมสำหรับโมเลกุลยาหรือสารที่มีขั้ว เซลล์ผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมมีส่วนประกอบหลักคือโปรตีนเคอราทิน มีต้นกำเนิดมา

จากเซลล์เคอราทิน (keratinocytes) เป็นเซลล์ที่ไม่มีชีวิตและไม่มีนิวเคลียส เรียกเซลล์ในชั้นนี้ว่าคอร์นีโอไซต์ (corneocytes) โดยโมเลกุลยาจะผ่านเซลล์ผิวหนังชั้นสตราตัมคอร์เนียมไปได้ เมื่อเซลล์ผิวหนังนี้ อิ่มตัวด้วยน้ำ ทำให้การแพร่ของโมเลกุลยาชอบน้ำผ่านเซลล์คอร์นีโอไซต์เกิดขึ้นได้อย่างรวดเร็ว แต่อย่างไรก็ตามคอร์นีโอไซต์ไม่ได้แยกกันอยู่เป็นโมเลกุลเดี่ยว แต่ถูกล้อมรอบด้วยลิพิดที่อยู่ตรงช่องว่างระหว่างเซลล์เรียงซ้อนกันหลายชั้น ดังนั้นโมเลกุลยาที่จะซึมผ่านเซลล์จะต้องผ่านทั้งส่วนที่เป็นเซลล์คอร์นีโอไซต์และชั้นลิพิดสลับกันประมาณ 4 ถึง 20 ชั้น

### ระบบนำส่งยาทางผิวหนัง

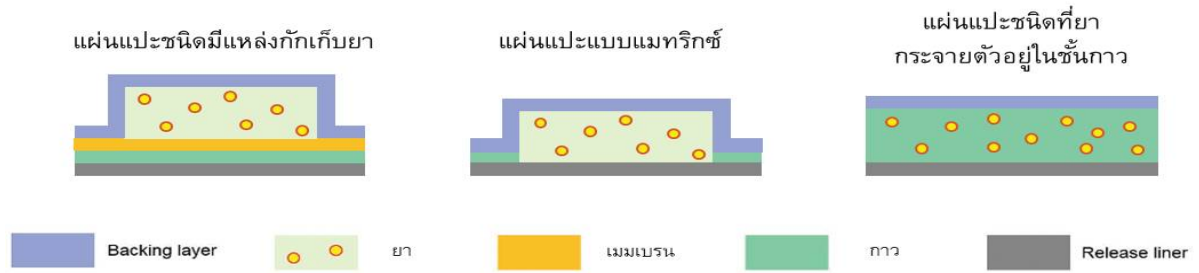
ระบบนำส่งยาทางผิวหนังสามารถแบ่งประเภทออกเป็น 3 ชนิด<sup>1,8</sup> (รูปที่ 2) ได้แก่

1. แผ่นแปะชนิดมีแหล่งกักเก็บยา (reservoir patch) เป็นระบบที่ยาสะสมในแหล่งกักเก็บยาและจะปลดปล่อยผ่านชั้นเมมเบรนควบคุมการปลดปล่อยยา (rate-limiting membrane) ไปยังบริเวณผิวหนัง ซึ่งแหล่งกักเก็บยาจะติดกับ backing membrane ที่อยู่ด้านนอกสุด ถัดมาจะเป็นชั้นเมมเบรนและชั้นกาวตามลำดับ และด้านหน้าจะปิดด้วย release liner โดยข้อดีของระบบนี้คือยาจะถูกควบคุมการปลดปล่อยด้วยอัตราที่คงที่ แต่ข้อเสียคือถ้าเมมเบรนฉีกขาดก็จะทำให้เกิดการได้รับขนาดยาที่สูงเกินไปและอาจเกิดความเป็นพิษจากยาได้ โดยตัวอย่างเภสัชภัณฑ์ประเภทนี้ได้แก่ Estraderm<sup>®</sup>, Duragesic<sup>®</sup>, Androderm<sup>®</sup>

2. แผ่นแปะแบบแมทริกซ์ (matrix patch) เป็นระบบที่ยากระจายตัวอย่างสม่ำเสมอในชั้นพอลิเมอร์แมทริกซ์ ซึ่งสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาออกจากแผ่นแปะและสามารถบรรจุยาได้ในปริมาณมาก ซึ่งชั้นพอลิเมอร์แมทริกซ์จะติดกับ backing membrane ที่อยู่ด้านนอกสุด จะมีกาวอยู่บริเวณรอบๆ ส่วนของพอลิเมอร์แมทริกซ์เพื่อช่วยในการยึดติดผิวหนัง และด้านหน้าจะปิดด้วย release liner ตัวอย่างเภสัชภัณฑ์ประเภทนี้คือ Habitrol<sup>®</sup>, Prostep<sup>®</sup>, Nitrodisc<sup>®</sup>

3. แผ่นแปะชนิดที่ยากระจายตัวอยู่ในชั้นกาว (drug-in-adhesive patch, DIAP) เป็นระบบที่ชั้นกาวทำหน้าที่เป็นแหล่งกักเก็บยา ชั้นนี้ประกอบด้วยตัวยาระบายตัวอยู่ในกาวที่ใช้ติดแผ่นแปะกับผิวหนัง ซึ่งชั้นกาวจะติดกับ backing membrane และด้านหน้าจะปิดด้วย release liner โดยระบบนำส่งยาในรูปแบบนี้มีองค์ประกอบที่ง่ายไม่ซับซ้อน และใช้งบประมาณในการลงทุนผลิตต่ำที่สุด จึงทำให้ DIAP ได้รับความนิยมในการผลิตมากที่สุด<sup>3,6</sup> ตัวอย่างเภสัชภัณฑ์ประเภทนี้คือ Climara<sup>®</sup>, Vivelle<sup>®</sup>, FemPatch<sup>®</sup>, CombiPatch<sup>®</sup>, Nicotrol<sup>®</sup>, Minitran<sup>®</sup>, Nitro-Dur<sup>®</sup>, Testoderm<sup>®</sup>

นอกจากระบบดังกล่าวแล้ว ยังมีระบบนำส่งยาแบบ microreservoir system ซึ่งอาศัยหลักการของแหล่งกักเก็บยาและแบบแมทริกซ์มารวมกัน<sup>1</sup>



รูปที่ 2 ประเภทของระบบนำส่งยาทางผิวหนัง (ดัดแปลงจาก Jayaprakash R และคณะ, 2017)<sup>4</sup>

ตัวอย่างเภสัชภัณฑ์รูปแบบแผ่นแปะผิวหนังวางจำหน่ายในท้องตลาด ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US-FDA) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เภสัชภัณฑ์รูปแบบแผ่นแปะผิวหนังที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (US-FDA) (ดัดแปลงจาก Wilson EJ, 2011)<sup>6</sup>

ปีที่ได้รับการรับรอง	ชื่อสามัญ (ชื่อการค้า)	ข้อบ่งใช้
1979	Scopolamine (Transderm Scop <sup>®</sup> )	Motion sickness
1984	Clonidine (Catapress TTS <sup>®</sup> )	Hypertension
1986	Estradiol (Estraderm <sup>®</sup> )	Menopausal symptoms
1990	Fentanyl (Duragesic <sup>®</sup> )	Chronic pain
1991	Nicotine (Nicoderm <sup>®</sup> , Habitrol <sup>®</sup> , Prostep <sup>®</sup> )	Smoking cessation
1993	Testosterone (Androderm <sup>®</sup> )	Testosterone deficiency
1995	Lidocaine/epinephrine (Iontocaine <sup>®</sup> )	Local dermal analgesia
1998	Estradiol/norethindrone (Combipatch <sup>®</sup> )	Menopausal symptoms
1999	Lidocaine (Lidoderm <sup>®</sup> )	PHN pain
2001	EE/norelgestromin (OrthoEvra <sup>®</sup> )	Contraception
2003	Estradiol/levonorgestrel (Climara Pro <sup>®</sup> )	Menopause
2003	Oxybutynin (Oxytrol <sup>®</sup> )	Overactive bladder
2004	Lidocaine/ultrasound (SonoPrep <sup>®</sup> )	Local dermal anesthesia
2005	Lidocaine/tetracaine (Synera <sup>®</sup> )	Local dermal analgesia
2006	Fentanyl/iontophoresis (Ionsys <sup>®</sup> )	Acute postoperative pain
2006	Methylphenidate (Daytrana <sup>®</sup> )	ADHD
2006	Selegiline (Emsam <sup>®</sup> )	Depression
2007	Rotigotine (Neupro <sup>®</sup> )	Parkinson's disease
2007	Rivastigmine (Exelon <sup>®</sup> )	Dementia
2008	Granisetron (Sancuso <sup>®</sup> )	Chemo-induced emesis
2009	Oxybutynin (Gelnique <sup>®</sup> )	Overactive bladder
2010	Buprenorphine (Butrans <sup>®</sup> )	Chronic pain
2019	Asenapine (Secuado <sup>®</sup> )	Schizophrenia
2020	Levonorgestrel/ethinyl estradiol (Twirla <sup>®</sup> )	Contraception

วิวัฒนาการของระบบนำส่งยาทางผิวหนังสามารถแบ่งได้ 3 รุ่น<sup>6,7</sup> ได้แก่ รุ่นที่ 1 แผ่นแปะผิวหนังทั่วไป รุ่นที่ 2 มีการปรับปรุงแผ่นแปะผิวหนังเพื่อเพิ่มอัตราการซึมผ่านผิวหนังโดยใช้การรบกวนผิวหนัง เช่น ใช้สารเพิ่มการซึมผ่าน (chemical enhancers) และใช้ความร้อนที่อุณหภูมิไม่สูงมาก (gentle heating) เพื่อผลักตัวยานผ่านชั้นสตราตัมคอร์เนียม ซึ่งจะต้องไม่ทำให้ผิวหนังได้รับบาดเจ็บและระคายเคือง แต่มีข้อจำกัดในการเพิ่มการซึมผ่านได้เฉพาะยาโมเลกุลขนาดเล็กและมีความชอบไขมันเท่านั้น ดังตัวอย่างข้างต้น และรุ่นที่ 3 การใช้เทคโนโลยีใหม่ในการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของยาที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่และมีความชอบน้ำ<sup>7</sup> เช่น โปรตีน ฮอร์โมน เอนไซม์ เปปไทด์ ดีเอ็นเอ โดยใช้เทคนิคการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังด้วยวิธีทางกายภาพ เช่น ใช้กระแสไฟฟ้า ได้แก่ ไอออนโทโฟรีซิส (iontophoresis) และ อิเล็กโทรพอเรชัน (electroporation) ใช้คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (electromagnetic microwaves) ใช้คลื่นอัลตราซาวด์ (ultrasound waves) หรือ โฟโนโฟรีซิส (phonophoresis) และแผ่นแปะผิวหนังที่ประกอบไปด้วยเข็มขนาดเล็กจำนวนมาก เรียกว่า ไมโครนีเดิลส์ (microneedles)

### กาวไวต่อแรงกด (pressure-sensitive adhesives; PSAs)

กาวไวต่อแรงกดเป็นองค์ประกอบที่ช่วยยึดติดแผ่นแปะเข้ากับผิวหนัง และเป็นชั้นที่ยากระจายตัวอยู่ โดยชั้นกาวนี้จะสามารถยึดติดกับผิวหนังโดยใช้แรงกดจากนิ้วมือกดแผ่นกาวลงบนผิวหนัง จะส่งผลให้กาวไวต่อแรงกดติดแน่นอยู่บนผิวหนังได้ และเมื่อลอกกาวออกจากผิวหนัง จะต้องไม่ทิ้งเศษพอลิเมอร์ไว้และไม่ทำให้ผิวหนังได้รับบาดเจ็บ แผ่นแปะชนิดที่ยากระจายตัวอยู่ในชั้นกาวจะมีการผสมตัวยาคัญและสารช่วยต่างๆ ในตำรับ (excipients) เข้ากับกาวไวต่อแรงกดเพื่อเตรียมออกมาในรูปแบบเภสัชภัณฑ์<sup>2,9</sup> ดังนั้นพอลิเมอร์ที่ใช้เตรียมกาวไวต่อแรงกด ต้องไม่เกิดปฏิกิริยาเคมีกับตัวยาคัญ ไม่เป็นพิษ ไม่เกิดการสลายตัวในเภสัชภัณฑ์ เตรียมขึ้นได้ง่าย ผสมกับตัวยาคัญปริมาณสูงและสารช่วยต่างๆ ในตำรับได้โดยไม่ทำให้สมบัติในการยึดติดเสียไป และพอลิเมอร์ไม่ควรมีราคาสูงเกินไป<sup>1,10</sup> โดยทั่วไปแล้ว พอลิเมอร์ที่นิยมใช้ในการทำกาวไวต่อแรงกด ได้แก่ อะคริเลต (acrylates) ซิลิโคน (silicones) และพอลิไอโซบิวทิลีน (polyisobutylenes)<sup>10</sup> ดังนี้

### กาวไวต่อแรงกดชนิดอะคริเลต (acrylates)

กาวไวต่อแรงกดชนิดอะคริเลตนิยมนำมาใช้กันอย่างแพร่หลาย เนื่องจากมีความคงตัวสูง สามารถคงตัวต่อความร้อน แสง อากาศ สภาวะกรดด่าง และสามารถเข้ากันได้กับตัวยาหลายชนิด<sup>10-12</sup> อะคริเลตมีลักษณะโปร่งแสง สามารถกั้นน้ำได้ และไม่ระคายเคืองต่อผิวหนัง<sup>11</sup> โครงสร้างหลักของอะคริเลตคือ  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOR}$  โดยหมู่ R เป็นตัวกำหนดสมบัติกายภาพฟิสิกส์ของพอลิเมอร์ เช่น ความสามารถในการละลาย และสมบัติการยึดติดผิวหนัง ซึ่งสมบัติดังกล่าวสามารถปรับปรุงได้โดยเปลี่ยนแปลงน้ำหนักโมเลกุลของพอลิเมอร์<sup>2, 12</sup>

### กาวไวต่อแรงกดชนิดซิลิโคน (silicones)

กาวไวต่อแรงกดชนิดซิลิโคนประกอบด้วยกัม (gum) และเรซิน (resin) ซึ่งกัมคือพอลิเมอร์สายตรงของพอลิไดเมทิลซิลอกเซน (polydimethylsiloxane)<sup>2,11</sup> มีหมู่ปลายสายคือหมู่ซิลานอล (silanol)<sup>12</sup> ส่วนเรซินเกิดจากปฏิกิริยาระหว่างพอลิซิลิสิก ไฮโดรซอล (polysilicic hydrosol) กับไตรเมทิลคลอโรซิลิเลน

(trimethylchlorosilane) ซิลิโคนมีเสถียรภาพดีได้ที่อุณหภูมิสูงถึง 500 องศาเซลเซียส<sup>11</sup> แต่มีข้อจำกัดคือไม่สามารถใช้กับตัวยาที่มีหมู่เอมีน พบว่าหมู่เอมีนของตัวยาทำปฏิกิริยากับหมู่ซิลานอลของซิลิโคนได้ ทำให้ลดเสถียรภาพของกาวในการติดผิวหนัง<sup>2,9,12</sup> นอกจากนี้สมบัติในการติดผิวหนังของกาวซิลิโคนสามารถปรับปรุงให้มีความเหนียวได้โดยเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนกัมต่อเรซิน<sup>12</sup>

### กาวไวต่อแรงกดชนิดพอลิไอโซบิวทิลีน (polyisobutylenes)

กาวไวต่อแรงกดชนิดพอลิไอโซบิวทิลีนประกอบด้วยพอลิไอโซบิวทิลีนน้ำหนักโมเลกุลสูงและน้ำหนักโมเลกุลต่ำผสมกันในอัตราส่วนต่างๆ ซึ่งอัตราส่วนดังกล่าวจะส่งผลต่อสมบัติในการติดผิวหนัง<sup>12</sup> พอลิไอโซบิวทิลีนมีสมบัติไม่มีขั้ว และละลายได้ดีในตัวทำละลายอินทรีย์ จึงมีข้อจำกัดไม่สามารถใช้กับตัวยาที่มีขั้วหรือละลายน้ำได้ โดยมักเกิดความไม่เข้ากันของตัวยาละลายน้ำดีกับกาวพอลิไอโซบิวทิลีน<sup>2</sup>

### กาวไวต่อแรงกดสำหรับการนำส่งยาทางผิวหนังที่จำหน่ายในท้องตลาด

ปัจจุบันมีการพัฒนาตำรับแผ่นแปะผิวหนังที่ยากระจายตัวอยู่ในชั้นกาว โดยใช้กาวไวต่อแรงกดชนิดต่างๆ เพื่อมุ่งหวังในการพัฒนาผลิตภัณฑ์ให้มีคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยต่อการใช้ยาของผู้ป่วย ตัวอย่างของกาวที่ใช้ในตำรับแผ่นแปะผิวหนังชนิดยากระจายตัวอยู่ในชั้นกาว ดังแสดงในตารางที่ 2

**ตารางที่ 2** กาวไวต่อแรงกดที่ใช้ในตำรับแผ่นแปะผิวหนังที่จำหน่ายในท้องตลาด (ดัดแปลงจาก Banerjee และคณะ, 2014)<sup>12</sup>

กาว	บริษัทที่ผลิต	ตัวยาสำคัญ
<b>ชนิดอะครีเลต</b>		
Acrylic PSA emulsion	Neoplast Co.	Nicotine
2-Ethylhexyl acrylate and acrylic acid copolymer	Mitsubishi Petro-chem Co., Japan Wako	PGE
DUROTAK 387-2516	National Starch and Chemical Co.	Rosiglitazone
DUROTAK 87-2852		
Eudragit NE	Röhm, Germany	Coumarin Melilot dry extract
Eudragit E100		
Eudragit L100		
<b>ชนิดซิลิโคน</b>		
MDX-4-421 (a silicone)	Dow Corning	L-timolol maleate
Cariflex TR-1107	Shell Chemical Co., Japan	Dihydro etorphine
MDX4-4210 silicone elastomer	Dow Corning	Nitroglycerine
BIO PSA HighTack 7-4301	Dow Corning	Trimegestone
BIO PSA MediumTack 7-4201		
<b>ชนิดพอลิไอโซบิวทิลีน</b>		
Vistanex LM-MS	Exxon Chemical Co.	Fentanyl
Vistanex MML-100		

อย่างไรก็ตามพอลิเมอร์ที่กล่าวมาข้างต้นอาจพบปัญหาการไม่เข้ากันกับตัวยาสำคัญบางชนิด มีสมบัติการยึดติดที่ไม่เพียงพอ และมีอัตราการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนังได้ต่ำ ส่งผลให้ในปัจจุบันมีการพัฒนา PSAs ชนิดใหม่เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการยึดติดผิวหนัง

### การพัฒนาทากาวไวต่อแรงกดชนิดใหม่

การพัฒนาทากาวไวต่อแรงกดชนิดใหม่ มีวัตถุประสงค์<sup>10,11</sup> ดังนี้

1. เพื่อเพิ่มอัตราการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนัง
2. เพื่อเพิ่มความเข้ากันได้ทางเคมีฟิสิกส์ของ PSAs กับองค์ประกอบอื่นๆ ในตำรับ
3. เพื่อเพิ่มปริมาณตัวยาสำคัญที่ใส่ในตำรับโดยไม่ส่งผลกระทบต่อสมบัติการยึดติดของ PSAs
4. เพื่อเพิ่มสมบัติการยึดติดของ PSAs

แนวทางการพัฒนาทากาวไวต่อแรงกดใช้ในระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังแบ่งได้ 3 แนวทาง<sup>10, 11</sup> ได้แก่

1. การปรับปรุงโครงสร้างของสารยึดติดที่มีอยู่ให้ได้เป็นสารยึดติดชนิดใหม่ เช่น การพัฒนาเป็นทากาวไวต่อแรงกดชนิดไฮโดรเจล (Hydrogel PSAs) หรืออาจเรียกว่า ทากาวไวต่อแรงกดชนิดชอบน้ำ (Hydrophilic PSAs)
2. การดัดแปรโครงสร้างทางเคมี (chemical modification) โดยการใช้การปรับเปลี่ยนโครงสร้างทางเคมีของสารยึดติดด้วยการดัดแปรโครงสร้างทางเคมีโดยเทคนิคการต่อกิ่ง (grafting technique)
3. การดัดแปรทางกายภาพ (physical modification) โดยการเติมสารช่วยต่างๆ เพิ่มเข้าไปในตำรับเพื่อปรับปรุงสมบัติของสารยึดติดและเพิ่มประสิทธิภาพการนำส่งยา

### ทากาวไวต่อแรงกดชนิดไฮโดรเจล (Hydrogel PSAs)

ทากาวไวต่อแรงกดชนิดไฮโดรเจล เป็นสารยึดติดที่มีสมบัติพองตัวในน้ำ (water-swollen) แต่ไม่ละลายน้ำ เป็นพอลิเมอร์ที่มีโครงร่างตาข่าย 3 มิติที่สามารถดูดน้ำได้มาก เนื่องจากสามารถกักเก็บโมเลกุลของน้ำไว้ภายในโครงร่าง โดยโครงร่างตาข่ายเกิดจากการรวมตัวกันของพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ (hydrophilic polymers) ซึ่งระหว่างสายพอลิเมอร์จะมีการเชื่อมโยงข้ามกันด้วยพันธะโคเวเลนต์ พันธะไฮโดรเจน หรือพันธะระหว่างหมู่ฟังก์ชันต่างๆ ประกอบกันเป็นพอลิเมอร์สายยาวจำนวนมาก<sup>11</sup> โดยพอลิเมอร์ที่ชอบน้ำแบ่งเป็น 2 ประเภท<sup>1</sup> ได้แก่

1. พอลิเมอร์ที่ได้จากธรรมชาติหรือพอลิเมอร์กึ่งสังเคราะห์ เช่น อะการ์ (agar) แชนแทน กัม (xanthan gum) อัลจิเนต (alginate) ไคโตซาน (chitosan) และอนุพันธ์ของเซลลูโลส (cellulose derivatives) เช่น เมทิลเซลลูโลส (methylcellulose, MC) ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (hydroxypropyl methylcellulose, HPMC) ไฮดรอกซีเอทิลเซลลูโลส (hydroxyethyl cellulose, HEC) และโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส (sodium carboxymethylcellulose, SCMC) ซึ่งพอลิเมอร์ประเภทนี้จะมีเสถียรภาพต่ำ



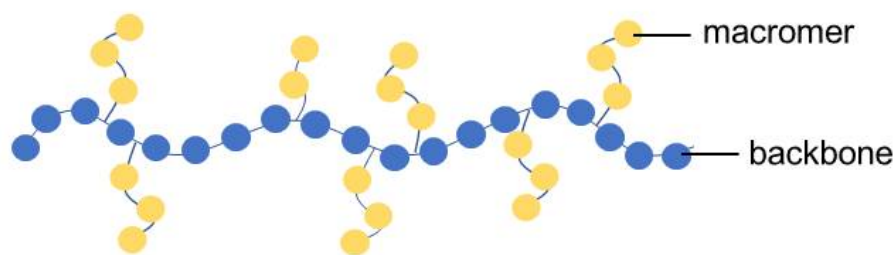
2. พอลิเมอร์สังเคราะห์ เช่น อะคริลิกแอซิด (acrylic acid) พอลิไฮดรอกซีอัลคิลเมทาคริเลต (polyhydroxyalkyl methacrylate) คาร์โบพอล 934 (carbopol 934) และ พอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (polyvinyl alcohol) ซึ่งพอลิเมอร์สังเคราะห์จะมีเสถียรภาพสูงกว่า

กาวไวต่อแรงกดกลุ่มเก่า มักเป็นสารในกลุ่มอะคริเลต ซิลิโคน และพอลิไอโซบิวทิลีน ซึ่งมีสมบัติไม่ชอบน้ำ และมีปริมาณน้ำในตำรับน้อยกว่าร้อยละ 0.1 จากการศึกษาของ Feldstein และคณะ (1998) พบว่า กาวไวต่อแรงกดชนิดไฮโดรเจลซึ่งประกอบด้วย พอลิไวนิลไพร์โรลิโดน (polyvinyl pyrrolidone, PVP) ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงผสมกับ oligomeric polyethylene glycol (PEG) มีน้ำในตำรับสูงถึงร้อยละ 8-11 โดยน้ำหนัก ซึ่งเมื่อมีปริมาณน้ำในตำรับสูงขึ้น ทำให้ผิวหนังบริเวณที่สัมผัสกับสารยึดติดมีความอ่อนนุ่ม และทำให้การละลายของตัวยาสำคัญที่ชอบน้ำเพิ่มขึ้น จึงส่งผลเพิ่มประสิทธิภาพในการนำส่งยาโดยไม่จำเป็นต้องใช้สารเพิ่มการซึมผ่าน นอกจากนี้ยังพบว่ากาวไวต่อแรงกดชนิดไฮโดรเจล สามารถเข้ากันได้กับตัวยาหลายชนิดที่มีโครงสร้างทางเคมีแตกต่างกัน<sup>13, 14</sup> ซึ่งกลไกในการเกิดกาวไวต่อแรงกดชนิดไฮโดรเจลเมื่อผสม PVP กับ PEG คือการเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างหมู่ไฮดรอกซิลของ PEG ที่อยู่ปลายสายกับหมู่คาร์บอนิลของ PVP เมื่อได้พอลิเมอร์ชนิดใหม่ขึ้นมาแล้ว สามารถใช้น้ำเป็นตัวกลางในการก่อเจล เกิดเป็นกาวไวต่อแรงกดชนิดไฮโดรเจล ซึ่งมีข้อดีที่เหนือกว่ากาวไวต่อแรงกดกลุ่มเก่าที่มีสมบัติไม่ชอบน้ำ ที่มักใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ เช่น คลอโรฟอร์ม อะซีโตน ไดคลอโรมีเทน ในการละลายสารยึดติด ซึ่งทำให้เกิดมลพิษกับสิ่งแวดล้อมและอาจเกิดความเป็นพิษได้<sup>15, 16</sup>

Lehman K. (1996) นำสารในกลุ่มเมทาคริเลตโคพอลิเมอร์ (methacrylate copolymers) ซึ่งเป็นสารเคลือบฟิล์ม (film-coating agent) ที่ใช้ในเภสัชภัณฑ์รูปแบบยาเม็ดรับประทาน มาเตรียมเป็นกาวไวต่อแรงกดชนิดไฮโดรเจล โดยตัวอย่างสารกลุ่มเมทาคริเลตได้แก่ ไตเมทิลอะมิโนเอทิลเมทาคริเลต เมทาคริลิกแอซิด และ เมทาคริลิกแอซิดเอสเทอร์ และมีการใช้ acetyl tributyl citrate เป็นสารเพิ่มความยืดหยุ่น (plasticizer) เมื่อเติม succinic acid เข้าไป จะเกิดจากการเชื่อมพันธะกับหมู่อะมิโนของพอลิเมอร์ ทำให้เกิดเป็นไฮโดรเจลขึ้น<sup>17</sup> ปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์ของเมทาคริเลตโคพอลิเมอร์จำหน่ายในท้องตลาด ซึ่งผลิตโดยบริษัท Röhm America Inc. ประเทศสหรัฐอเมริกา ชื่อการค้าคือ Eudragit®<sup>10, 11</sup>

### กาวไวต่อแรงกดชนิดโคพอลิเมอร์ที่มีการดัดแปรโครงสร้างทางเคมีโดยเทคนิคการต่อกิ่ง (Graft copolymeric PSAs)

กาวไวต่อแรงกดชนิดโคพอลิเมอร์ที่มีการดัดแปรโครงสร้างทางเคมีโดยเทคนิคการต่อกิ่งมีโครงสร้างดังในรูปที่ 3 การเตรียมสารยึดติดชนิดนี้ทำได้โดยการเชื่อมต่อโครงสร้างของสารชนิดหนึ่งเข้ากับสายของพอลิเมอร์แกน (polymer backbone) เช่น การนำอะคริลิกเอสเทอร์ มาเชื่อมต่อกับแมกโครเมอร์ (macromers) ซึ่งชนิดของแมกโครเมอร์จะส่งผลต่อสมบัติความเข้ากันได้ทางเคมี และสมบัติการยึดติดของพอลิเมอร์<sup>11</sup>



รูปที่ 3 โครงสร้างของ Graft copolymeric PSAs<sup>11</sup>

การเชื่อมพอลิเมอร์อะคริลิกเอสเทอร์เข้ากับแมกโครเมอร์ สามารถทำได้โดยการทำปฏิกิริยาเคมี เช่น ปฏิกิริยา free radical polymerization ซึ่งแมกโครเมอร์ที่มักนำมาใช้ ได้แก่ พอลิไอโซบิวทีลีนพอลิเอทิลีนออกไซด์ พอลิไวนิลอะซิเตต พอลิไวนิลไพโรลิโดน และพอลิแซคคาไรด์ เป็นต้น<sup>11</sup>

Zhao และคณะ (2019) ได้พัฒนาการไวต่อแรงกดชนิดโคพอลิเมอร์ที่มีการตัดแปรโครงสร้างทางเคมี โดยเทคนิคการต่อกิ่งโดยนำ poly(styrene-*b*-isoprene-*b*-styrene) (SIS) ซึ่งมีข้อจำกัดคือใช้ได้กับตัวยาละลายในไขมัน (lipophilic drugs) จึงนำ SIS มาเชื่อมต่อโดยใช้เทคนิคการต่อกิ่งกับ polybutadiene (PB) ได้พอลิเมอร์ชนิดใหม่คือ SIS-*g*-PB โดยผลการทดสอบสมบัติการติดผิวหนังพบว่า SIS-*g*-PB สามารถติดผิวหนังได้ดีกว่า SIS และเมื่อศึกษาอัตราการปลดปล่อยยาที่ละลายน้ำได้ คือ geniposides พบว่าในตำรับที่มี SIS-*g*-PB ปลดปล่อยยาได้สูงกว่า SIS เนื่องจาก PB สามารถเพิ่มความเข้ากันได้ของตัวยากับพอลิเมอร์ ส่งผลให้ไม่เกิดการตกผลึกของตัวยา (crystallization) ในชั้นผิว<sup>18</sup>

### การไวต่อแรงกดที่มีการเติมสารช่วยเพิ่มการซึมผ่าน

การใส่สารช่วยเพิ่มการซึมผ่านในกาวสามารถปรับเปลี่ยนอัตราการปลดปล่อยยาแผ่นแปะได้ จากงานวิจัยของ Myoung และคณะ (2002) ได้ศึกษาการซึมผ่านของยา isosorbide dinitrate (ISDN) ในรูปแบบแผ่นแปะผิวหนัง พบว่าในแผ่นแปะที่ประกอบด้วยกาวชนิดอะครีเลต เมื่อผสมกับ พอลิไวนิลไพโรลิโดนจะลดการละลายของตัวยา ISDN ลง ส่งผลให้อัตราการซึมผ่านผิวหนังของตัวยา ISDN ลดลงด้วย แต่เมื่อใส่ *N*-decylmethyl sulfoxide (NDMS) ซึ่งเป็นสารช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังลงไป ในตำรับ พบว่าตำรับที่มี NDMS เป็นองค์ประกอบมีอัตราการซึมผ่าน ISDN สูงสุด เนื่องจาก NDMS ช่วยเพิ่มการละลายยา ISDN แต่อย่างไรก็ตามเมื่อปิดทับแผ่นแปะที่มี NDMS ลงบนผิวหนังเป็นเวลา 24 ชั่วโมง อาจพบการระคายเคืองผิวหนัง<sup>19</sup>

นอกจากนี้ยังพบว่าสารช่วยเพิ่มความยืดหยุ่น (plasticizer) ในตำรับก็ส่งผลต่ออัตราการปลดปล่อยยาได้ด้วยเช่นกัน โดย Tombs และคณะ (2018) พัฒนาการไวต่อแรงกดจากพอลิเมอร์ชนิดใหม่ที่ชื่อว่า TEPI<sup>®</sup> โดยใช้ตัวยาสำคัญคือ ibuprofen และใส่สารช่วยเพิ่มความยืดหยุ่นคือ di(ethylene) glycol monoethyl ether (DEGEE), propylene glycol (PG), polyethylene glycol 400 (PEG400), oleic acid (OA) และ octadecanol (OD) เพื่อศึกษาอัตราการปลดปล่อยยาในตำรับที่ใส่สารช่วยเพิ่มความยืดหยุ่นแต่

ละชนิด พบว่าในตำรับที่ใส่ DEGEE:PG:OA ในอัตราส่วน 5:5:1.5 มีอัตราการซึมผ่านผิวหนังของยาสูงที่สุด ทั้งนี้เนื่องจาก DEGEE, PG และ OA ช่วยเพิ่มการละลายของตัวยา นอกจากนี้ OA ยังสามารถทำให้ลิพิดในชั้นสตราตัมคอร์เนียมมีสภาพอ่อนตัว (lipid fluidity) จึงทำให้อัตราการซึมผ่านยาเพิ่มขึ้น<sup>20</sup>

## บทสรุป

การนำส่งยาทางผิวหนังในรูปแบบแผ่นแปะผิวหนังนั้นจะอาศัยกาวไวต่อแรงกดช่วยยึดแผ่นแปะให้ติดกับผิวหนัง พอลิเมอร์ที่ใช้เตรียมกาวไวต่อแรงกดมี 3 กลุ่ม คือ อะคริเลต ซิลิโคน และพอลิไอโซบิวทิลีน ซึ่งอาจพบปัญหาการไม่เข้ากันกับตัวยาสำคัญบางชนิด มีสมบัติการยึดติดที่ไม่เพียงพอ มีอัตราการนำส่งยาเข้าสู่ผิวหนังได้ต่ำ และมีการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ที่ก่อให้เกิดมลพิษต่อสิ่งแวดล้อม เพื่อแก้ปัญหาเหล่านี้จึงมีการพัฒนากาวไวต่อแรงกดชนิดใหม่ เพื่อเพิ่มสมบัติในการยึดติดกับผิวหนัง เพิ่มอัตราการซึมผ่านและอัตราการปลดปล่อยตัวยาสำคัญเข้าสู่ผิวหนัง ส่งผลให้เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาด้วยการนำส่งยาผ่านผิวหนังได้

## เอกสารอ้างอิง

1. Opanasopit P, Panomsuk S. Drug delivery system. 1 ed. Nakhon pathom: Silpakorn university; 2011.
2. Lobo S, Sachdeva S, Goswami T. Role of pressure-sensitive adhesives in transdermal drug delivery systems. Ther Deliv. 2016;7(1):33-48.
3. Zhong H, Chan G, Hu Y, Hu H, Ouyang D. A comprehensive map of FDA-approved pharmaceutical products. Pharmaceutics. 2018;10:263.
4. Jayaprakash R, Hameed J. An overview of transdermal drug delivery system. Asian J Pharm Clin Res. 2017;10(10):36-40.
5. Erdő F, Hashimoto N, Karvaly G, Nakamichi N, Kato Y. Critical evaluation and methodological positioning of the transdermal microdialysis technique. J Control Release. 2016;233:147-61.
6. Wilson EJ. Three generations: the past, present, and future of transdermal drug delivery systems. Pharmcon SC USA. 2011.
7. Akhtar N, Singh V, Yusuf M, Khan RA. Non-invasive drug delivery technology: development and current status of transdermal drug delivery devices, techniques and biomedical applications. Biomed Tech. 2020:1-30.
8. Savoji H, Mehdizadeh A, Abadi ARS. Transdermal nitroglycerin delivery using acrylic matrices: design, formulation, and in vitro characterization. ISRN Pharm. 2014;2014:1-9.
9. Dipen P, Kavitha K. Formulation and evaluation aspects of transdermal drug delivery system. Int J Pharm. 2011;6(2):83-90.

10. Tan HS, Pfister WR. Pressure-sensitive adhesives for transdermal drug delivery systems. *PSTT*. 1999;2(2):60-9.
11. Ghosh A, Banerjee S, Kaity S, Wong TW. Current pharmaceutical design on adhesive based transdermal drug delivery systems. *Curr Pharm Des*. 2015;21.
12. Banerjee S, Chattopadhyay P, Ghosh A, Datta P, Veer V. Aspect of adhesives in transdermal drug delivery systems. *Int J Adhes Adhes*. 2014;50:70-84.
13. Feldstein M, Brain K, James V, Walters K. Prediction of percutaneous penetration. STS Publishing. 1996;4b:56-65.
14. Chalykh AA, Chalykh AE, Novikov MB, Feldstein MM. Pressure-sensitive adhesion in the blends of poly(*N*-vinyl pyrrolidone) and poly(ethylene glycol) of disparate chain lengths. *J Adhes*. 2010;78(8):667-94.
15. Feldstein M. A two-stage mechanism of poly(*n*-vinyl pyrrolidone) mixing with short-chain poly(ethylene glycol). *Proc Int Symp Control Rel Bioact Mat*. 1998;25:848-9.
16. Feldstein M. Peculiarities of glass transition temperature relation to the composition of poly(*N*-vinyl pyrrolidone) blends with short chain poly(ethylene glycol). *Polymer*. 2001;42:7719-26.
17. Lehman K. Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms. USA: Marcel Dekker; 1996.
18. Zhao Z, Liu P, Zhang C, Zhu X, Liu W, Li S, et al. Hot-melt pressure-sensitive adhesives based on SIS-g-PB copolymer for transdermal delivery of hydrophilic drugs. *Int J Adhes Adhes*. 2019;91:72-6.
19. Myoung Y, Choi H-K. Effects of vehicles and pressure sensitive adhesives on the penetration of isosorbide dinitrate across the hairless mouse skin. *Drug Deliv*. 2002;9:121-6.
20. Tombs EL, Nikolaou V, Nurumbetov G, Haddleton DM. Transdermal delivery of ibuprofen utilizing a novel solvent-free pressure-sensitive adhesive (PSA): TEPI technology. *J Pharm Innov*. 2018;13(1):48-57.