

บทคัดย่อ

T 156539

โครงการวิจัยนี้มีจุดประสงค์เพื่อนำแป้งดิบที่มีแหล่งผลิตในประเทศไทยมาพัฒนาเพื่อเตรียมยาพื้นชนิดกึ่งแข็งใช้ในทางเภสัชกรรมเพื่อนำส่งด้วยารักษาโรคปริทันต์และโรคผิวหนัง ระยะเวลาในการทำวิจัยทั้งหมดของโครงการวิจัยโดยรวมเป็นเวลา 2 ปี โดยปีนี้เป็นปีที่ 2 และรายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์ฉบับนี้เป็นการรายงานผลการวิจัยของปีที่ 2

แป้งดิบที่ใช้ในงานวิจัยครั้งนี้เป็นแป้งดิบที่มีแหล่งผลิตในประเทศไทย โดยจะใช้แป้งดิบชนิดต่าง ๆ จำนวน 3 ชนิด ได้แก่แป้งข้าวเหนียว แป้งข้าวเจ้า และแป้งมันสำปะหลัง การวิจัยของปีที่ 2 นี้เริ่มจากการนำแป้งดิบเหล่านี้มาคัดแปร โครงสร้างโดยใช้วิธีการที่ได้พัฒนาแล้วในการวิจัยปีที่ 1 และเนื่องจากตัวทำละลายที่ใช้ในการคัดแปรโครงสร้างแป้งในโครงการนี้มี 2 ชนิดคือเมธานอลและไอโซโพรพานอล ดังนั้นจึงได้แป้งคัดแปรทั้งหมด 6 ชนิด ได้แก่แป้งข้าวเหนียวคัดแปรจากเมธานอล (MGS), แป้งข้าวเจ้าคัดแปรจากเมธานอล (MRS), แป้งมันสำปะหลังคัดแปรจากเมธานอล (MTS), แป้งข้าวเหนียวคัดแปรจากไอโซโพรพานอล (IGS), แป้งข้าวเจ้าคัดแปรจากไอโซโพรพานอล (IRS), และแป้งมันสำปะหลังคัดแปรจากไอโซโพรพานอล (ITS) การพัฒนาคำรับยาพื้นจากแป้งคัดแปรเหล่านี้เริ่มจากการเตรียมยาพื้นที่เหมาะสมจากสารสำเร็จรูป 2 ชนิดคือ กลีเซอรอลโมโนโอเลต (GMO) และไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (HPMC) เพื่อให้ได้ยาพื้นต้นแบบชนิดไลโปเจลและไฮโดรเจลตามลำดับ จากนั้นนำ GMO ไลโปเจล มาศึกษาผลของสารอิลเลคโตรไลต์และสารลดแรงตึงผิวต่อสมบัติเคมีกายภาพของยาพื้น โดยใช้โซเดียมคลอไรด์และแคลเซียมคลอไรด์เป็นตัวแทนของสารอิลเลคโตรไลต์ชนิดโมโนวาเลนต์และไดวาเลนต์ตามลำดับ และใช้ทวิน 80 และ สเปน 80 เป็นตัวแทนของสารลดแรงตึงผิวชนิดละลายได้ในน้ำและชนิดละลายได้ในน้ำมันตามลำดับ ผลการทดลองชี้ชัดว่าสารอิลเลคโตรไลต์มีผลต่อความหนืดและความสามารถในการพองตัวของยาพื้นไลโปเจล โดยพบว่าสารอิลเลคโตรไลต์ในความเข้มข้นที่ศึกษาคือ 0.1 – 0.3 % สามารถเพิ่มความหนืดให้กับยาพื้นไลโปเจลได้ แต่ในขณะเดียวกันสารเหล่านี้กลับลดความสามารถในการพองตัวของยาพื้นไลโปเจล สารอิลเลคโตรไลต์ชนิดไดวาเลนต์แสดงอิทธิพลดังกล่าวมากกว่าชนิดโมโนวาเลนต์ อย่างไรก็ตามการทดลองพบว่าสารอิลเลคโตรไลต์ที่ไม่มีผลต่อสมบัติการไหลและค่า yield ของยาพื้นไลโปเจล การทดลองในเรื่องอิทธิพลของสารลดแรงตึงผิวต่อยาพื้นพบว่าสารลดแรงตึงผิวทั้งสองชนิดมีผลทำให้ความหนืดของยาพื้นไลโปเจลเพิ่มขึ้นและมีผลต่อพฤติกรรมกรไหลของยาพื้นไลโปเจลเป็นอย่างมาก

ในการวิจัยเพื่อพยายามเตรียมยาพื้นไลโปเจลโดยใช้แป้งคัดแปรที่เตรียมได้ทดแทนสาร GMO พบว่ายาพื้นที่ได้มีสมบัติเปลี่ยนไปโดยค่อย ๆ เปลี่ยนจากยาพื้นที่ชอบน้ำมันแบบไลโปเจลเป็นยาพื้นที่ชอบน้ำแบบไฮโดรเจล และผลิตภัณฑ์สุดท้ายที่ได้จะกลายเป็นยาพื้นไฮโดรเจลที่ไม่เสถียร ดังนั้นจึงได้พิจารณานำแป้งคัดแปรมาพัฒนายาพื้นไฮโดรเจลที่เสถียรต่อไป

ในการพัฒนายาพื้นชนิดไฮโดรเจลจากแป้งคัดแปรนั้น พบว่าเมื่อนำแป้งคัดแปรมาผสมน้ำจำนวนที่แน่นอนจำนวนหนึ่ง สามารถทำให้เกิดเป็นยาพื้นแบบไฮโดรเจลได้อย่างง่ายดาย เพียงแต่ยาพื้นที่ได้จะมีความหนืดที่แตกต่างกันทั้งนี้ขึ้นอยู่กับชนิดของแป้งคัดแปร ดังนั้นเพื่อให้ได้ความหนืดของยาพื้นที่เหมาะสมจึงต้องพัฒนาหาความเข้มข้นที่เหมาะสมของแป้งคัดแปรแต่ละชนิดในยาพื้น การทดลองพบว่าความเข้มข้นที่เหมาะสมของแป้งคัดแปร MGS, MRS, MTS, IGS, IRS, และ ITS คือ 8%, 11%, 11%, 9%, 12%, และ 11% ตามลำดับ จะทำให้ได้ยาพื้นไฮโดรเจลแต่ละชนิดมีความหนืดประมาณ 32,000 – 39,000 cps ซึ่งเป็นความหนืดที่ใกล้เคียงกับตำรับยาพื้นต้นแบบจากสารสำเร็จรูป HPMC

ในการศึกษาผลของสารอิเล็กโทรไลต์และสารลดแรงตึงผิวต่อสมบัติของยาพื้นไฮโดรเจลที่เตรียมได้ทำโดยใช้โซเดียมคลอไรด์, แคลเซียมคลอไรด์, ทวิน 80 และ สแปน 80 เป็นสารที่เติมลงไป เช่นเดียวกับการศึกษาในยาพื้นไลโปเจล การทดลองพบว่าสารอิเล็กโทรไลต์ทำให้ความหนืดและค่า yield ของยาพื้นแป้งคัดแปรลดลง สารอิเล็กโทรไลต์ที่มีความเข้มข้นสูง ๆ ยังทำให้ยาพื้นเกิดการตกตะกอนได้ด้วย สารอิเล็กโทรไลต์ชนิดโควาลেন্টแสดงอิทธิพลดังกล่าวมากกว่าชนิดโมโนวาลেন্ট ผลการทดลองในเรื่องอิทธิพลของสารลดแรงตึงผิวแสดงให้เห็นว่าทวิน 80 ไม่เข้ากับ HPMC โดยพบว่าจะเกิดการตกตะกอนเบาขนาดใหญ่ทันทีที่เติมทวิน 80 ลงในยาพื้น HPMC การทดลองพบว่าสารลดแรงตึงผิวทำให้ความหนืดของยาพื้นแป้งคัดแปรทุกชนิดเพิ่มขึ้น โดยสารลดแรงตึงผิวชนิดละลายได้ในน้ำแสดงอิทธิพลดังกล่าวมากกว่าชนิดละลายได้ในน้ำมัน อย่างไรก็ตามพบว่าสารอิเล็กโทรไลต์และสารลดแรงตึงผิวมีผลต่อพฤติกรรมการไหลของยาพื้นแป้งคัดแปร สารดังกล่าวทำให้ขนาดของ hysteresis loop ของยาพื้นแป้งคัดแปรเพิ่มขึ้น แสดงถึงการทำให้โครงสร้างยาพื้นแป้งคัดแปรมีความสามารถคืนรูปภายหลังถูกแรงกระทำลดลง

ในการพัฒนาคำรับยาเตรียมโดยใช้ยาพื้นจากแป้งคัดแปรนั้น ได้ใช้ตัวยาเตราชัยคลินไฮโดรคลอไรด์ (TCN) เป็นตัวยาค้นแบบ แป้งคัดแปรที่พัฒนาได้ถูกเลือกมาใช้ โดยพิจารณาถึงความแข็งแรงของโครงสร้างแป้ง ความทนทานต่อสารอิเล็กโทรไลต์และสารลดแรงตึงผิว และราคาในการผลิต

คำ ซึ่งสามารถเลือกมาได้เพียง 3 ชนิดคือ แป้งคัดแปร MGS, MRS, และ MTS ด้วยอุณหภูมิและความดัน ก่อนนำมาใช้โดยเลือกเอาเฉพาะที่มีขนาดอนุภาคต่ำกว่า 63 ไมครอนมาผสมกับยาพื้น

การวิจัยได้ทำการศึกษาสมบัติเคมีกายภาพของตัวยาในคำรับได้แก่การศึกษาทางด้านรูปร่าง ลักษณะโดยใช้กล้องอิเล็กตรอนส่องกราด (SEM) ศึกษาพฤติกรรมเมื่อได้รับความร้อนโดยอาศัยดิฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งคาลอริเมทรี (DSC) และศึกษาสมบัติความเป็นผลึกของโครงสร้างภายในโดยอาศัยเอกซเรย์ดิฟแฟร็กโตเมทรี (XRD) ผลการทดลองจากกล้องอิเล็กตรอนส่องกราดพบว่ารูปร่างภายนอกของตัวยา TCN เดี่ยว ๆ ที่ยังไม่ผสมยาพื้น เป็นรูปแผ่นหนา แต่เมื่อนำคำรับยาไปส่องกราดปรากฏว่าไม่พบผลึกของตัวยาเลย จากการศึกษาพฤติกรรมเมื่อได้รับความร้อนพบว่าตัวยาสลายตัวที่อุณหภูมิตั้งแต่ 230 องศาเซลเซียส ในด้านการศึกษาโครงสร้างภายในของผงยาโดยเอกซเรย์ดิฟแฟร็กโตเมทรีพบว่าการจัดเรียงตัวกันเป็นระเบียบและเป็นรูปผลึกอย่างชัดเจน อย่างไรก็ตามไม่พบลักษณะดังกล่าวเมื่อผงยาถูกผสมอยู่ในคำรับ ผลจากการทดลองโดยกล้องอิเล็กตรอนส่องกราดและเอกซเรย์ดิฟแฟร็กโตเมทรีทำให้พิจารณาว่าผงยาทั้งหมดในคำรับได้ละลายอย่างสมบูรณ์ในยาพื้นแล้ว

ในการศึกษาความสามารถในการปลดปล่อยตัวยาออกจากยาพื้นแต่ละชนิดได้ทำการศึกษาโดยอาศัยอุปกรณ์การปลดปล่อยตัวยาแบบนอน ผลการทดลองพบว่ายาพื้นแป้งคัดแปรสามารถปลดปล่อยตัวยาออกมาได้มากกว่ายาพื้นจากสารสำเร็จรูปอย่างเห็นได้ชัดเจน นอกจากนั้นในการศึกษาฤทธิ์ด้านเชื้อก่อโรคปริทันต์และโรคผิวหนังก็พบว่าคำรับยาที่ใช้ยาพื้นแป้งคัดแปรให้ขอบเขตของการต้านเชื้อได้กว้างกว่าคำรับยาที่ใช้สารสำเร็จรูปเป็นยาพื้น ผลการทดลองเหล่านี้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยาพื้นแป้งคัดแปรที่เหนือกว่ายาพื้นสำเร็จรูปในการปลดปล่อยตัวยา ในบรรดาแป้งคัดแปรทั้ง 3 ชนิดที่นำมาศึกษาพบว่าแป้งคัดแปร MGS และแป้งคัดแปร MTS เป็นแป้งคัดแปรที่มีความเหมาะสมในการเป็นสารก่อเจลในคำรับมากที่สุดเนื่องจากสามารถปลดปล่อยตัวยาออกมามากกว่าและช่วยทำให้ตัวยาออกฤทธิ์ด้านเชื้อก่อโรคได้ดีกว่าด้วย

จากผลการทดลองทั้งหมดนี้ สามารถสรุปได้ว่าแป้งที่มีแหล่งผลิตในประเทศไทย สามารถนำมาทำให้เป็นสารก่อเจลที่มีประสิทธิภาพในทางเภสัชกรรมได้ และเหมาะสมในการนำมาพัฒนาเป็นคำรับยาพื้นเพื่อนำส่งตัวยารักษาโรคปริทันต์และโรคผิวหนังได้

ABSTRACT

TE 156539

The objective of this project was to utilize the local made starches for development of biodegradable pharmaceutical semisolid base. The developed base aimed to deliver the drug for treatment of periodontal and dermatological diseases. The period of the whole project was 2 years. All data presented in this report were from the second year of work. Three kinds of local made raw starches, glutinous starch, rice starch, and tapioca starch, were modified according to the method developed from the first year of this project. As two different solvents, methanol and isopropanol, were used in the process of starch modification, six kinds of modified starches were obtained. They were modified glutinous starch from methanol (MGS), modified rice starch from methanol (MRS), modified tapioca starch from methanol (MTS), modified glutinous starch from isopropanol (IGS), modified rice starch from isopropanol (IRS), and modified tapioca starch from isopropanol (ITS). The development of gel base from each modified starch was started by using glyceryl monooleate (GMO) or hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) as a lipogel or hydrogel model base, respectively. Effect of electrolyte and surfactant on the physicochemical property of the developed GMO lipogel base was firstly carried out. Sodium chloride and calcium chloride were used as a represented monovalent and divalent electrolyte respectively. Tween 80 and Span 80 were used as a represented water-soluble and oil-soluble surfactant respectively. The results obviously indicated that the electrolytes played an important role on viscosity and swelling properties of the lipogel bases. Electrolyte with the concentration of 0.1-0.3% could increase the viscosity of the lipogel base whereas it decreased the base swelling power. The divalent electrolyte exhibited stronger effect than the monovalent one. However, electrolytes showed no effects on rheologic property and the yield value of the lipogel bases. Surfactants caused increase in viscosity with the obvious

change in rheologic property of the GMO base. Both types of surfactants used increased the swelling power of the lipogel base.

On the attempt of using modified starches instead of GMO to form the lipogel bases, it was found that the modified starches caused a gradual change in gel property from oil-like into aqueous-like characteristics. The finished product was finally become an unstable hydrogel.

The development of hydrogel bases using modified starches was then carried out. It was found that all modified starches exhibited hydrogel property with different viscosity after adding certain amount of water. Therefore, the concentration of starches was adjusted in order to make the hydrogel bases with suitable viscosity. It was found that the MGS, MRS, MTS, IGS, IRS, and ITS hydrogel which contained 8%, 11%, 11%, 9%, 12%, and 11% of modified starch respectively demonstrated the viscosity of about 32,000-39,000 cps, similar to that of the model HPMC gel base.

The effect of electrolyte and surfactant on the property of hydrogel bases obtained was studied by using sodium chloride, calcium chloride, Tween 80, and Span 80 as the adding substances. The electrolytes showed an effect on starch hydrogel bases by decreasing gel viscosity and yield value. They also caused precipitation of the gel base particularly when high concentration of electrolytes was added. Divalent electrolyte showed more obvious effect than the monovalent one. The results on effect of surfactant indicated the incompatibility between Tween 80 and HPMC. Light and bulky precipitate was appeared when Tween 80 was added to HPMC gel base. Surfactants caused an increase in viscosity in all modified starch gel bases. Oil-soluble surfactant demonstrated stronger effect than the water-soluble one. Electrolytes and surfactants played a strong influence on rheologic property of the modified starch gel bases. They caused an increased in size of the hysteresis loop in each rheogram of the gel bases. This indicated the retardation of the gel structure reformation after stress.

The development of pharmaceutical topical products using modified starch gel bases was performed by using tetracycline hydrochloride (TCN) as a model drug. Three modified

starch bases (MGS, MRS, MTS) were selected according to their tight stable structure, high tolerant to electrolytes and surfactants, and low cost of production. The drug powder was pulverized and sieved before used. Only portion with particle size less than $63\ \mu$ was used to incorporate in the gel bases. The physicochemical properties of the drug in the gel bases such as morphology, thermal behavior, and crystalline characteristics were investigated by using scanning electron microscope (SEM), differential scanning calorimetry (DSC), and X-ray diffractometry (XRD), respectively. The results of SEM demonstrated the habit of TCN intact as a tabular shape. No crystal of drug was found in each formulation under SEM. The DSC thermogram indicated drug thermal degradation at the temperature above $230\ ^\circ\text{C}$. The identical peaks in resulted XRD pattern indicated that the internal structure of the drug intact was in crystalline structure. However, the halo pattern was appeared in XRD pattern of each TCN gel formulations. This indicated that the drug in each formulation was not in crystalline form. The results from SEM and XRD suggested that the drug was completely dissolved in the gel bases. The in vitro dissolution study was performed by using a horizontal cell dissolution apparatus. The results demonstrated that the drug was released from modified starch bases extremely higher than that from HPMC base. The in vitro antibacterial activity of each formulation was investigated using standard and clinical pathogenic periodontal and dermatological strains as the test microorganisms. The results demonstrated that TCN formulations of modified starch bases gave wider inhibition zone than that of HPMC base. This indicated the high efficiency in drug release of modified starch bases. Among the three types of modified starch used, MGS and MTS showed the most suitable gelling agent that possessed higher drug release property and led the formulations higher effective to the pathogenic test microorganisms.

It was concluded that Thai local made starches have potential to be utilized as a gelling agent in pharmaceutical formulations. The base developed from the modified starches was suitable for delivery drug in the treatment of periodontal and dermatological diseases.