

ชื่อโครงการ การเตรียมเจลและไมโครพาร์ติเคิลชนิดกึ่งตัวเองที่บรรจุยาดีออกซีไซคลินไฮโดรคลอไรด์โดยใช้เซลลูลอสเป็นพอลิเมอร์โดยใช้สารทำละลายที่ต่างกัน และการศึกษาการแลกเปลี่ยนตัวทำละลายและการก่อกำเนิดของระบบ

ชื่อผู้วิจัย รองศาสตราจารย์ ดร.วิรัชชัย แพชมัด และ อ. ดร. จงจันท์ มหาตเล็ก และ อ. ชาราธิร์ ศรีจันทร์

หน่วยงานที่สังกัด คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

แหล่งทุนอุดหนุนการวิจัย งบประมาณแผ่นดินประจำปี 2560

สถาบันวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีที่เสร็จ พ.ศ. 2560

ประเภทการวิจัย การวิจัยประยุกต์

สาขาวิชา วิทยาศาสตร์เคมีและเภสัช

บทคัดย่อ

สำหรับระบบนำส่งยาเช่นเจลชนิดกึ่งตัวเองเป็นระบบที่มีการเปลี่ยนแปลงวิฤภาคจากของเหลวเป็นเจลภายหลังสัมผัสตัวกลางที่เป็นน้ำ และไมโครพาร์ติเคิลชนิดกึ่งตัวเองเป็นระบบที่มีการเปลี่ยนแปลงจากหยดอิมัลชันเป็นอนุภาคแข็งหลังสัมผัสตัวกลางที่เป็นน้ำ การเปลี่ยนแปลงของทั้งสองระบบนี้เกิดขึ้นผ่านกลไกการแยกวิฤภาคซึ่งเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงค่าการละลายของพอลิเมอร์อย่างฉับพลันที่ตอบสนองต่อการแลกเปลี่ยนตัวทำละลาย งานวิจัยนี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาพฤติกรรมของตัวทำละลายอินทรีย์ได้แก่ Dimethyl sulfoxide (DMSO), *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP) และ 2-pyrrolidone (PYR) ภายในเซลล์ตั้งแต่ขั้นตอนการเตรียมจนกระทั่งระบบเกิดการแยกวิฤภาคของไมโครพาร์ติเคิลและเจลชนิดกึ่งตัวเอง สูตรตำรับใช้ระบบกึ่งตัวเองเป็นเจลชนิดกึ่งตัวเองเป็นวิฤภาคภายในของระบบกึ่งตัวเองเป็นไมโครพาร์ติเคิลซึ่งเป็นอิมัลชันที่เกิดจากการผสมระหว่างระบบดังกล่าวกับวิฤภาคภายนอกซึ่งประกอบด้วยน้ำมันมะกอกและ Glycerol monostearate (GMS) ปัจจัยที่ศึกษาในขั้นตอนการเตรียมได้แก่ ความเป็นกรด-ด่าง ค่าดัชนีการละลาย ความหนืด แรงตึงผิว และอัตราการแยกวิฤภาคของส่วนประกอบอิมัลชัน ในระหว่างการแยกวิฤภาคของระบบกึ่งตัวเองจะศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพซึ่งแบ่งเป็น 3 ส่วนตามลำดับการสัมผัสกับตัวกลางที่เป็นน้ำ 1) ก่อนสัมผัส (รูปร่างและขนาดของอิมัลชัน ความหนืด สมบัติหุ่ยนหืด และการวิเคราะห์เชิงความร้อน) 2) ระหว่างสัมผัส (การเปลี่ยนแปลงจากของเหลวไปสู่ไมโครพาร์ติเคิล การปลดปล่อยตัวทำละลายอินทรีย์และยา การละลายตัว อัตราการแพร่ของน้ำ และการแพร่ของตัวทำละลายอินทรีย์) 3) หลังสัมผัส (การวิเคราะห์เนื้อสัมผัส การวิเคราะห์โครงสร้างผลึก และภาพใต้วัดกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน) ทั้งนี้เซลลูลอสละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ด้วยการเกิดพันธะไฮโดรเจนและแรงวานเดอร์วาล เจลชนิดกึ่งตัวเองที่ใช้ NMP เป็นตัวทำละลายไม่สามารถนำมาเตรียมเป็นอิมัลชันได้เนื่องจาก NMP เข้ากับน้ำมันมะกอกบางส่วน ค่าดัชนีการละลายสามารถเรียงลำดับตามชนิดตัวทำละลายได้ดังนี้ NMP > DMSO > PYR NMP จึงจัดเป็นตัวทำละลายที่ดี

ที่สุดสำหรับเซลล์ พาราเมเตอร์นี้สอดคล้องกับผลการศึกษาด้านความหนืด สมบัติหยุ่นหนืด และการวิเคราะห์เชิงความร้อน รวมถึง PYR มีความหนืดมากกว่า DMSO และ NMP ตามลำดับ กระบวนการแยกตัวภาคสามารถแบ่งได้ 4 ชั้น ชั้นแรกนำได้เคลื่อนที่เข้าสู่ระบบด้วยอัตราเร็วต่างกันซึ่งเรียงตามลำดับตามชนิดตัวทำละลายที่ใช้ในระบบดังนี้ DMSO > NMP > PYR น้ำที่เข้าสู่ระบบจะลดค่าการละลายของเซลล์จนเกิดการแยกตัวภาค ชั้นที่สองตัวทำละลายอินทรีย์และยาจะแพร่ออกจากระบบออกมาภายนอก อัตราการแพร่ของสารดังกล่าวเรียงตามลำดับตามชนิดตัวทำละลายในระบบได้ดังนี้ DMSO > NMP > PYR ระบบที่มี PYR มีอัตราการปลดปล่อยสารช้าที่สุดเนื่องจากตัวทำละลายเองและระบบมีความหนืดสูงกว่า สำหรับการแพร่ของระบบที่มี DMSO และ NMP สามารถอธิบายได้จากค่าดัชนีการละลาย ชั้นที่สามระบบจะเกิดรูพรุนบริเวณที่มีการเคลื่อนที่ของน้ำและตัวทำละลายอินทรีย์ ขนาดและความหนาแน่นของรูพรุนจะเพิ่มขึ้นตามเวลาซึ่งสอดคล้องกับอัตราการปลดปล่อยตัวทำละลายอินทรีย์และยา เมทริกซ์เซลล์ที่เกิดจากระบบที่ใช้ PYR มีการฉีกขาดในภายหลังเนื่องจากเกิดไฮโดรไลซิสที่พันธะเอสเทอร์ ซึ่งถูกเร่งโดย PYR เหนี่ยวนำให้มีการสะสมน้ำภายในระบบ โครงสร้างที่มีความพรุนสูงจะเกิดการแตกหักได้ง่ายและมีพฤติกรรมแบบพลาสติก แต่โครงสร้างที่มีความพรุนต่ำจะทนต่อแรงกดและยืดหยุ่น ขั้นสุดท้ายเซลล์เริ่มสลายตัวในสถานะที่มีน้ำหลังจากระบบกลายเป็นของแข็งอย่างสมบูรณ์ เมื่อสถานะคงที่ปริมาณการสลายตัวทั้งหมดเรียงตามลำดับตัวทำละลายได้ดังนี้ PYR >> NMP > DMSO ซึ่งมีแนวโน้มคล้ายกับปริมาณน้ำที่สะสมในระบบ ระบบที่เตรียมด้วย PYR สามารถกักเก็บน้ำได้มากและความเป็นกรด-ด่างของสารละลายคือไซคลินไฮเครตในเมทริกซ์ที่ควบคุมโดยบัฟเฟอร์มีค่าใกล้เคียง 7 จึงทำให้เกิดไฮโดรไลซิสที่พันธะเอสเทอร์ของเซลล์ได้สูง อย่างไรก็ตามพฤติกรรมของตัวทำละลายอินทรีย์ในระบบก่อกำเนิดเป็นไมโครพาร์ติเคิลถูกบดบังด้วยน้ำมัน ตัวทำละลายดังกล่าวไม่ส่งผลกระทบต่อโครงสร้างเซลล์ที่เหลือหลังจากกระบวนการแลกเปลี่ยนสารละลาย PYR เป็นตัวทำละลายที่เหมาะสมในการเตรียมระบบก่อกำเนิดที่สุดเนื่องจากมันทำให้ระบบมีการปลดปล่อยยาอย่างช้าๆ และมีโอกาสสลายตัวได้ในสภาวะร่างกายเพื่อรักษาโรคปริทันต์อักเสบ

คำสำคัญ : การแลกเปลี่ยนตัวทำละลาย, การก่อกำเนิดเป็นเจลชนิดก่อกำเนิดเอง, การก่อกำเนิดไมโครพาร์ติเคิล, เซลล์