การพัฒนาเจลก่อตัวเองของยาด็อกซีไซคลินสำหรับรักษาโรคปริทันต์อักเสบ

น.ส.สิริกาญจน์ หิรัญธนวิวัฒนา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชศาสตร์และเทคโนโลยี
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2564
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

DEVELOPMENT OF DOXYCYCLINE *IN SITU* FORMING GEL FOR PERIODONTITIS TREATMENT

Miss Sirikarn Hirunthanawiwattana

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmaceutical Sciences and Technology
FACULTY OF PHARMACEUTICAL SCIENCES
Chulalongkorn University
Academic Year 2021

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การพัฒนาเจลก่อตัวเองของยาด็อกซีไซคลินสำหรับรักษาโรคปริทันต์อักเสบ
โดย	น.ส.สิริกาญจน์ หิรัญธนวิวัฒนา
สาขาวิชา	เภสัชศาสตร์และเทคโนโลยี
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	อาจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.รมย์ฉัตร ชูโตประพัฒน์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.วฤณ ฐิตาภิวัฒนกุล

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

---------- คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(ศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.พรอนงค์ อร่ามวิทย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

---------- ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.ดุษฎี ชาญวาณิช)

---------- อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(อาจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.รมย์ฉัตร ชูโตประพัฒน์)

---------- อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.วฤณ ฐิตาภิวัฒนกุล)

---------- กรรมการ
(อาจารย์ เภสัชกร ดร.ภาสวีร์ จันทร์สุก)

---------- กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(อาจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.อภิรดา สุคนธ์พันธุ์)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สิริกาญจน์ หิรัญธนวิวัฒนา : การพัฒนาเจลก่อตัวเองของยาด็อกซีไซคลินสำหรับรักษาโรคปริทันต์อักเสบ. (
DEVELOPMENT OF DOXYCYCLINE *IN SITU* FORMING GEL FOR PERIODONTITIS TREATMENT) อ.ที่ปรึกษาหลัก : อ. ภญ. ดร.รมย์ฉัตร ชูโตประพัฒน์, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. ภญ. ดร.วฤณ ฐิตาภิวัฒนกุล

โรคปริทันต์อักเสบเป็นโรคในช่องปากชนิดหนึ่งที่พบมากในปัจจุบัน ซึ่งเป็นภาวะการอักเสบของเหงือกที่เกิดการทำลายเนื้อเยื่อโดยรอบที่รองรับฟัน ยาด็อกซีไซคลิน ไฮเคลต (doxycycline hyclate; DH) นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียรวมถึงการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ ปัจจุบันระบบเจลก่อตัวเอง (*in situ* forming gel system) เป็นระบบการนำส่งยาที่ได้รับความสนใจเพิ่มมากขึ้นสำหรับการนำส่งยาในช่องปาก โดยเป็นระบบนำส่งในรูปแบบของสารละลายแต่เมื่อสัมผัสกับร่างกายจะสามารถเปลี่ยนสถานะจากสารละลายกลายเป็นเจลได้โดยขึ้นกับปัจจัยทางสภาพแวดล้อม จุดประสงค์ของการศึกษานี้คือการพัฒนาเจลก่อตัวเองของยา DH ให้มีการปลดปล่อยยาอย่างต่อเนื่อง โดยเตรียมสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง 15 สูตร ซึ่งประกอบด้วย poloxamer407; P407 (16%w/w), poloxamer188; P188 (0, 1, 2.5, 5, 10%w/w) และ hydroxypropyl methylcellulose; HPMC (0, 0.2, 0.5%w/w) ด้วยวิธีร้อนและเย็น แล้วทำการศึกษาลักษณะทางเคมีกายภาพ ปริมาณยา คุณสมบัติการยึดติดเยื่อเมือก ความหนืด ความคงตัว และการปลดปล่อยตัวยาของสูตรตำรับ พบว่าสูตรตำรับเจลก่อตัวเองทั้งหมดแสดงลักษณะทางเคมีกายภาพเป็นสารละลายสีเหลืองใส มีค่า pH อยู่ในช่วง 6.45-6.81 ระบบเจลก่อตัวเองของยา DH ที่ได้รับการพัฒนาโดยมีส่วนผสมของ P407 16% w/w, P188 5% w/w และ HPMC 0.5%w/w (F14) แสดงอุณหภูมิการเกิดเจลที่ 35±0.57°ซ และการคงอยู่ของตัวยาบน semipermeable membrane ที่เคลือบด้วย mucin ได้ร้อยละ 43.51±0.003 โดยมีลักษณะการปลดปล่อยอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน 24 ชั่วโมง และพบว่าที่อุณหภูมิ 37°ซ สูตรตำรับมีความหนืดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) อย่างไรก็ตาม ตำรับที่พัฒนาขึ้นเกิดการเปลี่ยนสีเมื่อเวลาผ่านไปและเมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิสูง จึงควรมีการพัฒนาสูตรตำรับเพิ่มเติมต่อไปเพื่อให้มีความคงตัวดียิ่งขึ้น

สาขาวิชา	เภสัชศาสตร์และเทคโนโลยี	ลายมือชื่อนิสิต .....
ปีการศึกษา	2564	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....
		ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

6176115933 : MAJOR PHARMACEUTICAL SCIENCES AND TECHNOLOGY

KEYWORD: periodontitis, in situ forming gel, thermoresponsive polymers, mucoadhesive, doxycycline hyclate

Sirikarn Hirunthanawiwattana :

DEVELOPMENT OF DOXYCYCLINE *IN SITU* FORMING GEL FOR PERIODONTITIS TREATMENT. Advisor: ROMCHAT CHUTOPRAPAT, Ph.D. Co-advisor: Asst. Prof. VARIN TITAPIWATANAKUN, Ph.D.

Periodontal disease is an inflammatory condition of the periodontium. Doxycycline hyclate (DH) commonly used for the treatment of infectious disease. Currently, the *in situ* forming gel is delivery system which has become increasingly attractive option for topical oral treatment. It appears as a solution form before administration in the body, but once administered, undergo gelation *in situ*, to form a gel. The aim of this study is to develop DH-loaded *in situ* forming gel with sustained release profile for the treatment of periodontitis. The 15 gel formulations containing poloxamer 407; P407 (16%w/w), poloxamer 188; P188 (0, 1, 2.5, 5, 10%w/w) and hydroxypropyl methylcellulose; HPMC (0, 0.2, 0.5%w/w) were prepared by hot and cold method. Physicochemical characteristics, mucoadhesive property and drug release behavior of produced gels were examined. All formulations exhibited clear yellow solution and their pH values were found in the range of 6.45-6.81. The DH-loaded *in situ* forming gel with sustained release profile was successfully developed by the combination of 16%w/w P407, 5%w/w P188 and 0.5%w/w HPMC (F14). F14 exhibited gelation temperature of 35±0.57°C and drug retention on the mucin coated semipermeable membrane of 43.51±0.003% with prolong release profile over 24 h. At 37°C, the viscosity of developed gel increased significantly. The color change was observed in all formulation kept at high temperature over time. Therefore, the formulation development should be further conducted to improve the stability of the formulation.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Field of Study:	Pharmaceutical Sciences and Technology	Student's Signature .....
Academic Year:	2021	Advisor's Signature .....
		Co-advisor's Signature .....

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ อาจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.รมย์ฉัตร ชูโตประพัฒน์ และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกรหญิง ดร.วฤณ ฐิตาภิวัฒนกุล ซึ่งเป็นที่ปรึกษาและให้คำแนะนำตลอดการทำวิจัย ขอขอบคุณ บุคลากรภาควิชาวิทยาการเภสัชกรรมและเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และหลักสูตรบัณฑิตศึกษาด้านเภสัชศาสตร์และเทคโนโลยีที่อำนวยความสะดวกในการทำวิจัย และสำหรับการสนับสนุนจากทุนอุดหนุนการวิจัยของคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สิริกาญจน์ หิรัญธนวิวัฒนา

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

สารบัญ

หน้า

.....ค

บทคัดย่อภาษาไทย.....ค

.....ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....ง

กิตติกรรมประกาศ.....จ

สารบัญ.....ฉ

สารบัญตาราง.....ญ

สารบัญรูปภาพ.....ฎ

บทที่ 1 บทนำ.....1

1.1 ความสำคัญและที่มาของงานวิจัย.....1

กรอบแนวคิด.....3

การออกแบบงานวิจัย.....4

บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม.....5

2.1 โรคปริทันต์ หรือโรคปริทันต์อักเสบ.....5

2.1.1 กลไกการเกิดโรคปริทันต์อักเสบ.....6

2.1.2 ความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบกับโรคทางระบบ.....7

2.1.3 ปัจจัยเสี่ยงและการป้องกันการเกิดโรคปริทันต์อักเสบ.....7

2.1.4 การรักษาโรคปริทันต์อักเสบ.....7

2.2 ยาปฏิชีวนะในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ.....8

2.2.1 การรักษาโรคปริทันต์อักเสบด้วยด็อกซีไซคลิน ไฮเคลต.....9

2.3 ระบบนำส่งยาแบบเฉพาะที่สำหรับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ.....10

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

2.4 การพัฒนาระบบนำส่งยาแบบเฉพาะที่โดยใช้พอลิเมอร์สำหรับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ..11
2.4.1 พอลิเมอร์ (polymers).....11
2.4.2 การควบคุมการปลดปล่อยยา (sustained / controlled release).....12
2.4.3 การยึดติดทางชีวภาพ (bioadhesion).....12
2.4.4 Poloxamer 13
2.4.4.1 Poloxamer407.....14
2.4.4.2 Poloxamer188.....14
2.4.5 Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC).....15
2.5 การพัฒนาระบบนำส่งยาในช่องปาก.....15
2.6 เจลก่อตัวเอง (*in situ* forming gel) 16
2.6.1 กลไกสำหรับการเกิดระบบเจลก่อตัวเองเนื่องจากสิ่งเร้าทางสรีรวิทยา(57).....16
2.6.1.1 กลไกการเกิดเจลก่อตัวเองโดยการบวมพอง (swelling).....16
2.6.1.2 กลไกการเกิดเจลก่อตัวเองโดยการแพร่ (diffusion).....17
2.6.1.3 กลไกการเกิดเจลก่อตัวเองโดยการเปลี่ยนแปลงค่า pH.....17
2.6.1.4 กลไกการเกิดเจลก่อตัวเองโดยการเปลี่ยนแปลงไอออน.....17
2.6.1.5 กลไกการเกิดเจลก่อตัวเองโดยการแลกเปลี่ยนตัวทำละลาย.....17
2.6.1.6 กลไกการเกิดเจลก่อตัวเองโดยการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ 17
บทที่ 3 สารเคมี อุปกรณ์และวิธีการดำเนินการทดลอง 20
3.1 สารเคมี.....20
3.2 อุปกรณ์ 20
3.3 วิธีดำเนินการทดลอง.....21
1. การศึกษาก่อนการตั้งสูตรตำรับเจลก่อตัวเองของ P407.....21
1.1 การศึกษาและคัดเลือกความเข้มข้นของเจลก่อตัวเองของ P407 21
1.1.1 การเตรียมเจลก่อตัวเองของ P407.....21

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1.1.2 การคัดเลือกเจลก่อตัวเองของ P407 โดยการประเมินอุณหภูมิการเกิดเจล.....22
1.1.2.1 วิธีการพลิกคว่ำหลอดทดลอง (test-tube inverting method).....22
1.1.2.2 วิธีการกวนโดยใช้แท่งแม่เหล็ก (magnetic bar method).....22
1.2 การศึกษาและคัดเลือกชนิดตัวทำละลายของเจลก่อตัวเองของ doxycycline hyclate.....22
1.2.1 การเตรียมเจลก่อตัวเองของยา doxycycline hyclate.....22
1.2.2 การคัดเลือกชนิดตัวทำละลายของเจลก่อตัวเอง โดยประเมินจากคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ.....23
2. การพัฒนาสูตรตำรับเจลก่อตัวเองของ P407.....23
2.1 การเตรียมระบบเจลก่อตัวเอง.....23
2.2 การประเมินคุณสมบัติของระบบเจลก่อตัวเอง.....24
2.2.1 การประเมินอุณหภูมิการเกิดเจล.....24
2.2.2 การวิเคราะห์ปริมาณยา.....25
2.2.3 การศึกษาการยึดติดเยื่อเมือก.....25
2.2.4 การวิเคราะห์การปลดปล่อยยา.....25
2.2.5 การศึกษาความหนืด.....26
2.2.6 การศึกษาความคงตัว.....26
3. การวิเคราะห์ทางสถิติ.....26
บทที่ 4 ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง.....27
1. ผลการศึกษาก่อนการตั้งสูตรตำรับเจลก่อตัวเองจาก P407.....27
1.1 การศึกษาและการคัดเลือกความเข้มข้นของเจลก่อตัวเองจาก P407 โดยการประเมินอุณหภูมิการเกิดเจล 2 วิธี.....27

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1.1.1 การพลิกคว่ำหลอดทดลอง (test-tube inverting method).....27
1.1.2 วิธีการกวนโดยใช้แท่งแม่เหล็ก (magnetic bar method).....27
1.2 ผลการคัดเลือกชนิดตัวทำละลายของเจลก่อตัวเอง โดยประเมินจากคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ.....28
2. การพัฒนาสูตรตำรับเจลก่อตัวเองของ P407.....30
2.1 ลักษณะทางเคมีและกายภาพของระบบเจลก่อตัวเองที่พัฒนาขึ้น.....30
2.2 อุณหภูมิการเกิดเจลของระบบเจลก่อตัวเองที่พัฒนาขึ้น.....32
2.3 ปริมาณยาในระบบเจลก่อตัวเองที่พัฒนาขึ้น.....34
2.4 คุณสมบัติการยึดติดเยื่อเมือกของระบบเจลก่อตัวเองที่พัฒนาขึ้น.....35
2.5 การปลดปล่อยตัวยาของระบบเจลก่อตัวเองที่พัฒนาขึ้น.....36
2.6 ความหนืดของระบบเจลก่อตัวเองที่พัฒนาขึ้น.....38
2.7 ความคงตัวของระบบเจลก่อตัวเองที่พัฒนาขึ้น.....40
บทที่ 5 สรุปผลการทดลอง.....47
บรรณานุกรม.....48
ภาคผนวก.....56
ประวัติผู้เขียน.....72

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 ระบบเจลก่อตัวเองสำหรับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ 19

ตารางที่ 2 ส่วนประกอบในสูตรตำรับเจลก่อตัวเองของ P407.....21

ตารางที่ 3 ส่วนประกอบของเจลก่อตัวเองของยา DH ใน ultrapure water และ PBS pH 7.4.....23

ตารางที่ 4 ส่วนประกอบของเจลก่อตัวเองของยา DH.....24

ตารางที่ 5 ผลการศึกษาอุณหภูมิการก่อเจลของเจลก่อตัวเองจาก P407 27

ตารางที่ 6 ลักษณะทางเคมีกายภาพ (สี, ความใส, การตกตะกอน และค่า pH) ของสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง.....31

ตารางที่ 7 ผลการศึกษาอุณหภูมิการเกิดเจล และปริมาณยาของสูตรตำรับเจลก่อตัวเองของยา doxycycline hyclate (ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, n=3).....34

ตารางที่ 8 ค่า pH ของสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง F1-F15 หลังจากเก็บรักษาไว้ที่อุณหภูมิ 4°ซ 25°ซ และ 40°ซ เป็นเวลา 4 สัปดาห์ 45

ตารางที่ 9 ปริมาณยาในสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง F10 และ F14 เมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4, 25 และ 40° ซ นาน 24 ชั่วโมง และ 1 สัปดาห์.....46

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญรูปภาพ

หน้า

รูปที่ 1 กรอบแนวคิด....3

รูปที่ 2 การออกแบบงานวิจัย....4

รูปที่ 3 กลไกการเกิดโรคปริทันต์อักเสบ(8)....6

รูปที่ 4 โครงสร้างทางเคมีของ doxycycline hyclate(23)....9

รูปที่ 5 แสดงโครงสร้างของ poloxamer(45)....14

รูปที่ 6 สูตรโครงสร้างของ HPMC(34)....15

รูปที่ 7 กลไกของการเกิดเจลก่อตัวเองโดยการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ(59)....18

รูปที่ 8 แสดงลักษณะทางเคมีกายภาพของเจลก่อตัวเองของยา doxycycline hyclate ที่อุณหภูมิ 4° ซ 24 ชั่วโมง (ก) สูตรตำรับเจลก่อตัวเองโดยใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย (ข) สูตรตำรับเจลก่อตัวเองโดยใช้ PBS pH 7.4 เป็นตัวทำละลาย....29

รูปที่ 9 แสดงลักษณะเคมีกายภาพของเจลก่อตัวเองของยา doxycycline hyclate ที่อุณหภูมิ 25°ซ 24 ชั่วโมง (ก) สูตรตำรับเจลก่อตัวเองโดยใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย (ข) สูตรตำรับเจลก่อตัวเองโดยใช้ PBS pH 7.4 เป็นตัวทำละลาย....29

รูปที่ 10 แสดงลักษณะทางเคมีกายภาพของสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง F1-F15....30

รูปที่ 11 แสดงลักษณะของเจลก่อตัวเอง F1-F15 ณ อุณหภูมิการเกิดเจล....33

รูปที่ 12 แสดงร้อยละของยา doxycycline hyclate ที่คงอยู่บน semipermeable membrane ที่ถูกเคลือบด้วย mucin....36

รูปที่ 13 แสดงการปลดปล่อยยา doxycycline hyclate ผ่าน semipermeable membrane (MWCO 12,000 Da) ของสูตรตำรับเจลก่อตัวเองโดย F10 (สีส้ม) และ F14 (สีน้ำเงิน)....38

รูปที่ 14 แสดงผลการศึกษาความหนืดของสูตรตำรับเจลก่อตัวเองที่อุณหภูมิ 25°C โดย F10 (สีน้ำเงิน) และ F14 (สีแดง)....39

รูปที่ 15 แสดงผลการศึกษาความหนืดของสูตรตำรับเจลก่อตัวเองที่อุณหภูมิ 37°C โดย F10 (สีน้ำเงิน) และ F14 (สีแดง)....40

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

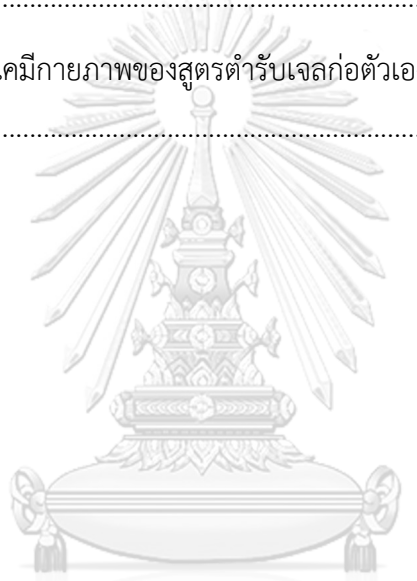
รูปที่ 16 แสดงลักษณะทางเคมีกายภาพของสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง F1-F15 ที่เก็บที่อุณหภูมิ 4°ซ เป็นเวลา 1 สัปดาห์ 42

รูปที่ 17 แสดงลักษณะทางเคมีกายภาพของสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง F1-F15 ที่เก็บที่อุณหภูมิ 25°ซ เป็นเวลา 1 สัปดาห์ 42

รูปที่ 18 แสดงลักษณะทางเคมีกายภาพของสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง F1-F15 ที่เก็บที่อุณหภูมิ 40°ซ เป็นเวลา 1 สัปดาห์ 43

รูปที่ 19 แสดงลักษณะทางเคมีกายภาพของสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง F1-F15 ที่เก็บที่อุณหภูมิ 4°ซ เป็นเวลา 2 สัปดาห์ 43

รูปที่ 20 แสดงลักษณะทางเคมีกายภาพของสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง F1-F15 ที่เก็บที่อุณหภูมิ 4°ซ เป็นเวลา 4 สัปดาห์ 44



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 1
บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของงานวิจัย

ปัจจุบันพบอัตราการติดเชื้อจุลินทรีย์ในช่องปากเพิ่มสูงขึ้นซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการอักเสบหรือก่อให้เกิดโรคบริเวณเนื้อเยื่อรอบฟันได้ โดยแบคทีเรียก่อโรคในช่องปากส่วนใหญ่เกิดจากการรวมตัวกันของแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ(1) โดยหนึ่งในโรคที่สำคัญที่เป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบในช่องปากที่มีสาเหตุหลักจากคราบจุลินทรีย์ (Dental plaque biofilm) ได้แก่ โรคปริทันต์อักเสบ (Periodontal disease / Periodontitis)

โรคปริทันต์อักเสบ เป็นโรคในช่องปากชนิดหนึ่งที่พบมากในประชากรทั่วโลกโดยเกิดจากแผ่นคราบจุลินทรีย์ที่สะสม ซึ่งก่อให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อโดยรอบที่รองรับฟัน รวมทั้งกระดูกเบ้าฟัน เหงือก เอ็นยึดปริทันต์ และเคลือบรากฟัน เมื่อคราบจุลินทรีย์ที่เกิดจากการสะสมของเศษอาหารและชั้นของแบคทีเรียบริเวณผิวฟันสะสมลึกลงไปตามร่องเหงือกทำให้มีอาการของโรคดังนี้ เหงือกบวมมีสีแดงคล้ำ เลือดออกง่ายขอบเหงือกร่น มีกลิ่นปากและฟันโยก หากอาการรุนแรงมากขึ้นและไม่ได้รับการรักษาอย่างถูกวิธีอาจนำไปสู่การสูญเสียฟันได้(2) นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ของโรคปริทันต์อักเสบกับโรคทางระบบหลายชนิด โดยเพิ่มโอกาสการกระจายของเชื้อก่อโรคไปตามหลอดเลือดที่เลี้ยงอวัยวะสำคัญทั่วร่างกาย เช่น สมอง หัวใจ ไต และตับ เป็นต้น ซึ่งอาจเป็นสาเหตุก่อให้เกิดโรคทางระบบอื่นๆตามมาได้ เช่น โรคเบาหวาน (Diabetes), โรคหลอดเลือดสมอง (Ischemic stroke), โรคข้อต่อรูมาตอยด์ (Rhumatoid arthritits)(3) และโรคหลอดเลือดหัวใจ (Cardiovascular disease)(4)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคปริทันต์อักเสบ เช่น การรักษาสุขอนามัยในช่องปากที่ไม่ถูกวิธี แปรงฟันไม่สะอาด ปัจจัยทางอายุ เพศ ความเครียด นอกจากนี้ยังพบว่าการสูบบุหรี่เป็นอีกปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบได้ โดยการป้องกันควรเริ่มป้องกันตั้งแต่วัยเด็กโดยเสริมการเรียนรู้พื้นฐานเรื่องโรคปริทันต์ และการดูแลสุขอนามัยในช่องปากด้วยการแปรงฟันอย่างถูกวิธี และทานอาหารให้ครบ 5 หมู่ เป็นต้น

แนวทางการรักษาสามารถทำได้โดยการกำจัดคราบจุลินทรีย์บริเวณผิวฟันจนถึงพื้นผิวของรากฟัน รักษาโดยใช้ยาปฏิชีวนะ และการผ่าตัด แต่อย่างไรก็ตามการรักษาโดยการผ่าตัดอาจก่อให้เกิดความรุนแรงของโรคมากขึ้นเนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อแทรกซ้อนโดยเฉพาะการผ่าตัดให้กับผู้ป่วยสูงอายุ ซึ่งประเทศไทยเป็นประเทศที่มีสัดส่วนของผู้สูงอายุเพิ่มมากขึ้นอย่างต่อเนื่องและเริ่มก้าวเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุอย่างเต็มตัว ดังนั้นการหลีกเลี่ยงความเสี่ยงในการติดเชื้อบริเวณที่

ผ่าตัดโดยเฉพาะในผู้สูงอายุนั้นในปัจจุบัน จึงมีการพัฒนาระบบนำส่งยา (Drug delivery system) สำหรับระบบการนำส่งยาแบบเฉพาะที่ (Local drug delivery system) เพื่อให้มีความจำเพาะต่ออวัยวะเป้าหมายโดยสามารถลดผลข้างเคียงอื่นๆที่อาจเกิดขึ้นได้ ซึ่งการนำส่งยาแบบเฉพาะที่ส่งผลให้ความเข้มข้นของยาที่ออกฤทธิ์ยังอวัยวะเป้าหมายเพิ่มมากขึ้นทำให้ยาออกฤทธิ์ได้ดีขึ้น

ดังนั้นการพัฒนาระบบนำส่งยาจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคได้ตรงบริเวณรอยโรคอย่างจำเพาะมากขึ้นและมีความสำคัญต่อการรักษาโรคปริทันต์อักเสบที่เป็นโรคที่เกิดขึ้นในบริเวณช่องปากดังนั้นการพัฒนาระบบนำส่งยาเพื่อการขนส่งยาในช่องปากจึงต้องพิจารณาถึงสภาพแวดล้อมในช่องปาก เช่น เยื่อเมือกในช่องปาก น้ำลาย และการทำงานของเอนไซม์ ซึ่งอาจก่อให้เกิดการเจือจางของปริมาณยาที่ใช้ในการรักษา และทำให้ปริมาณยาที่จะออกฤทธิ์ลดลง(5)

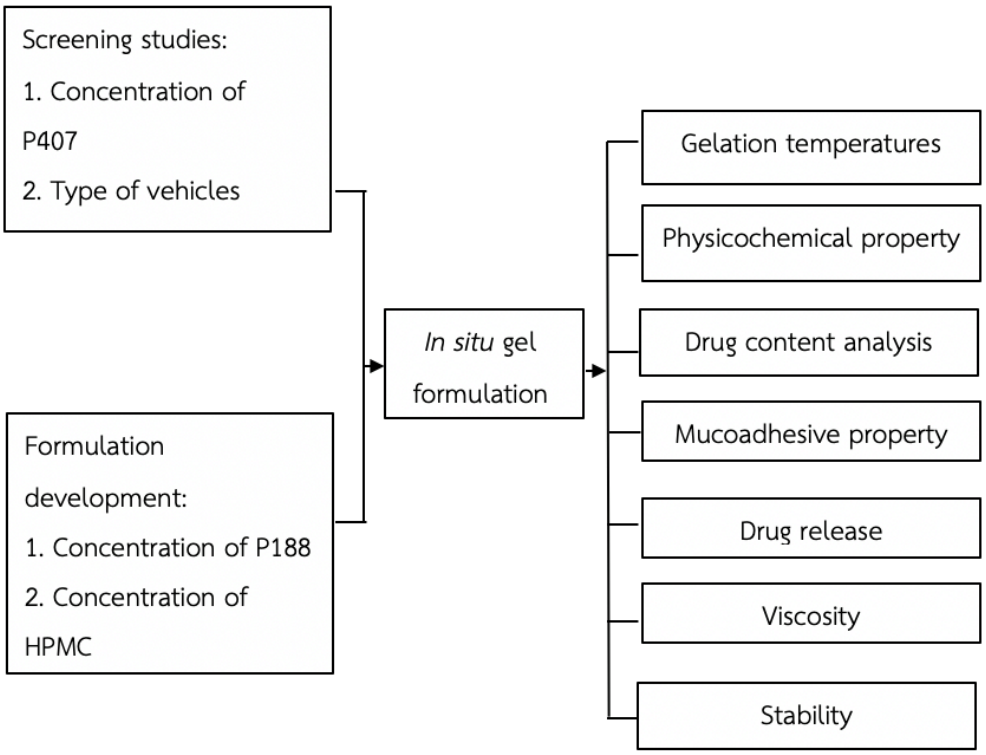
ระบบเจลก่อตัวเอง (*in situ* forming gel system) คือระบบการนำส่งยาที่อยู่ในรูปของสารละลายแต่เมื่อสัมผัสกับร่างกายจะเปลี่ยนสถานะจากสารละลายกลายเป็นเจลได้ โดยการเปลี่ยนแปลงนี้ขึ้นกับปัจจัยทางสภาพแวดล้อม เช่น การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ การเปลี่ยนแปลงค่า pH การเปลี่ยนแปลงไอออน และการแลกเปลี่ยนชนิดของตัวทำละลาย เป็นต้น(6) ระบบการนำส่งยานี้สามารถประยุกต์ใช้สำหรับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบสำหรับการนำส่งยาไปรักษาบริเวณรอยโรคหรือร่องลึกปริทันต์ได้ โดยมีการพัฒนาระบบนำส่งยาโดยใช้พอลิเมอร์เป็นสารก่อเจล ได้แก่ พอลิเมอร์จากธรรมชาติ พอลิเมอร์กึ่งธรรมชาติ และพอลิเมอร์สังเคราะห์หลายชนิด ตัวอย่างพอลิเมอร์ที่ใช้เป็นสารก่อเจลในระบบเจลก่อตัวเอง เช่น poloxamer407, carbopol, gellan gum และ chitosan เป็นต้น

การศึกษานี้ได้ทำการศึกษาพอลิเมอร์ 3 ชนิด ได้แก่ poloxamer407, poloxamer188 และ hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) เป็นพอลิเมอร์ที่สามารถละลายน้ำได้ มีคุณสมบัติเป็นสารก่อเจลที่ตอบสนองต่ออุณหภูมิ (thermogelling properties) มีคุณสมบัติยึดติดเยื่อเมือก และสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้เพื่อยืดเวลาการออกฤทธิ์ของตัวยาสำคัญในบริเวณรอยโรค และมีคุณสมบัติเข้ากันได้กับเนื้อเยื่อในร่างกาย (biocompatible) จึงนิยมใช้พอลิเมอร์ดังกล่าวเป็นสารก่อเจลสำหรับรักษาโรคปริทันต์อักเสบได้

ดังนั้น การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์หลักของการศึกษาดังนี้

1. เพื่อพัฒนาเจลก่อตัวเองจาก poloxamer ของยา doxycycline hyclate เพื่อนำส่งไปยังร่องลึกปริทันต์ (periodontal pockets)
2. เพื่อประเมินผลของความเข้มข้นของ P188 และสารยึดเกาะเยื่อเมือก ต่ออุณหภูมิการก่อเจล คุณสมบัติทางเคมีกายภาพและทางเคมีของเจลก่อตัวเองของ P407
3. เพื่อตรวจสอบคุณสมบัติการยึดเกาะเยื่อเมือก การปลดปล่อยยา และความคงตัวของเจลก่อตัวเองของ doxycycline hyclate ที่เหมาะสมที่สุด

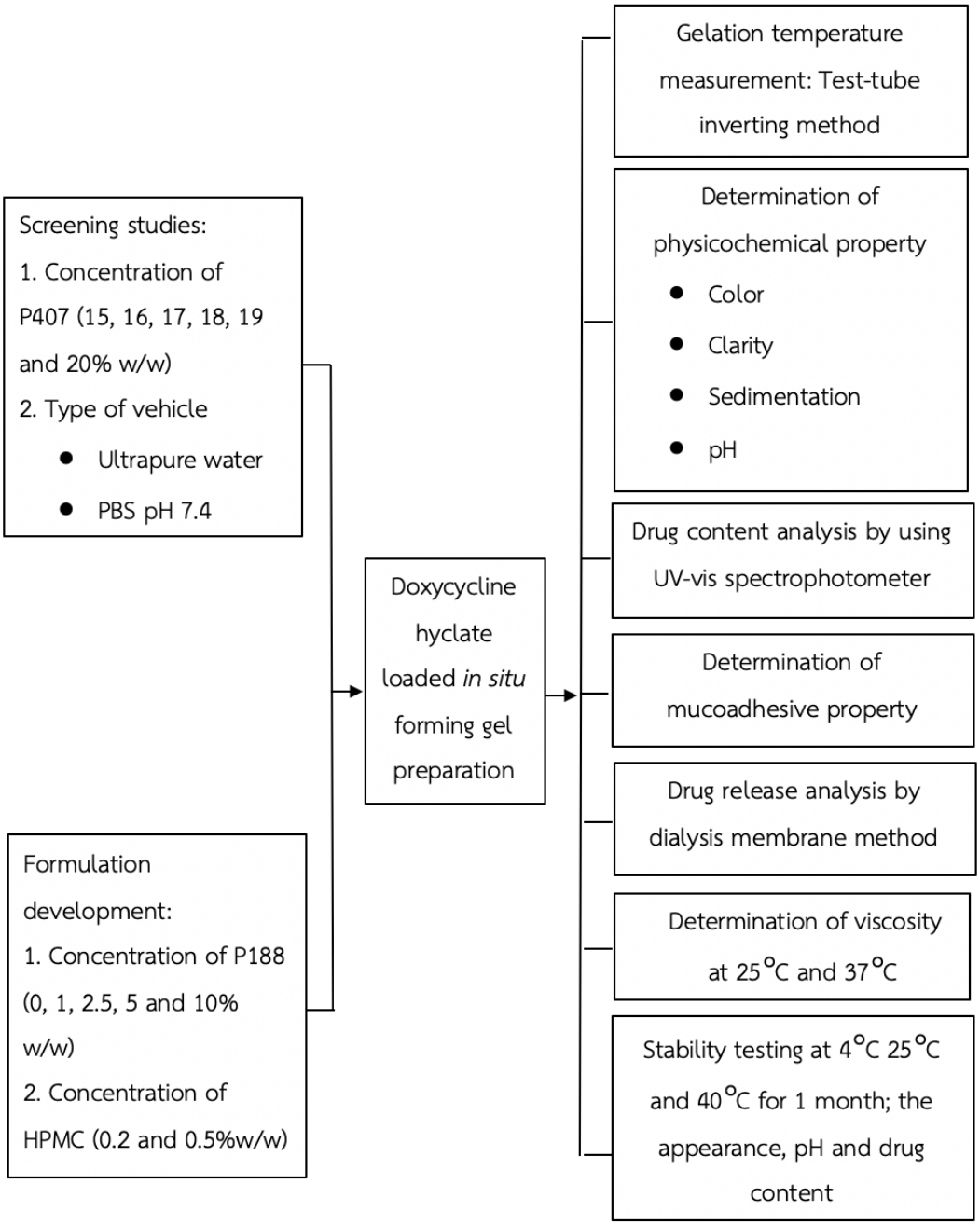
กรอบแนวคิด



รูปที่ 1 กรอบแนวคิด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

การออกแบบงานวิจัย



รูปที่ 2 การออกแบบงานวิจัย

บทที่ 2
ทบทวนวรรณกรรม

2.1 โรคปริทันต์ หรือโรคปริทันต์อักเสบ

โรคปริทันต์ หรือ โรคปริทันต์อักเสบ (Periodontal disease / Periodontitis) เป็นโรคที่เกิดการอักเสบบริเวณอวัยวะรองรับฟัน หรือเนื้อเยื่อปริทันต์ (periodontium) ซึ่งหมายถึงส่วนที่สามารถยึดฟันกับกระดูกขากรรไกรโดยแบ่งได้ดังนี้

กระดูกเบ้าฟัน (alveolar bone) คือ ส่วนของกระดูกขากรรไกร ทั้งด้านบน และด้านล่างที่อยู่รอบรากฟัน มีลักษณะเป็นแอ่งรองรับฟันโดยทำหน้าที่รองรับฟัน

เคลือบรากฟัน (cementum) คือ ส่วนของแร่ธาตุบนผิวรากฟันเป็นเนื้อเยื่อแข็งปกคลุมรากฟัน ทำหน้าที่ยึดรากฟันติดกับเอ็นยึดปริทันต์

เอ็นยึดปริทันต์ (periodontal ligament) คือ เนื้อเยื่อที่อยู่รอบรากฟัน ทำหน้าที่ช่วยรากยึดฟันให้ติดกับกระดูกเบ้าฟัน เพื่อป้องกันการกระแทกจากการบดเคี้ยว

เหงือก (gingiva) คือ เป็นเนื้อเยื่อหรือเยื่อเมือกที่ปกคลุมกระดูกเบ้าฟัน และบริเวณคอฟัน โดยปกติเหงือกจะมีสีชมพู ทำหน้าที่ต้านแรงเสียดทานจากการบดเคี้ยวอาหาร

โรคปริทันต์อักเสบสามารถแบ่งตามอัตราการลุกลามของโรค ออกเป็น 2 ประเภท ดังนี้ โรคปริทันต์อักเสบชนิดเรื้อรัง และโรคปริทันต์อักเสบชนิดก้าวร้าว(7)

โรคปริทันต์อักเสบชนิดเรื้อรัง (chronic periodontitis) เป็นโรคปริทันต์ที่พบได้บ่อย เกิดจากการลุกลามของโรคอย่างช้าๆถึงปานกลาง มักพบระดับความรุนแรงของโรคสัมพันธ์กับปัจจัยเฉพาะที่ ในระยะแรกผู้ป่วยมักไม่มีอาการเจ็บหรือปวดบริเวณรอยโรค และไม่ได้รับการรักษาจึงเป็นสาเหตุที่ทำให้อาการของโรครุนแรงมากขึ้น

โรคปริทันต์อักเสบชนิดก้าวร้าว (aggressive periodontitis) เป็นการลุกลามของเชื้อแบคทีเรียและเกิดการทำลายอวัยวะปริทันต์อย่างรวดเร็ว ทำให้เกิดการอักเสบเฉียบพลันสังเกตจากอาการเหงือกบวม ปวดบริเวณรอยโรค มีหนอง และฟันโยก เป็นต้น นอกจากนี้พบว่าความเครียด เบื่ออาหาร อารมณ์ซึมเศร้ามีความสัมพันธ์กับโรคปริทันต์อักเสบชนิดก้าวร้าว(8)

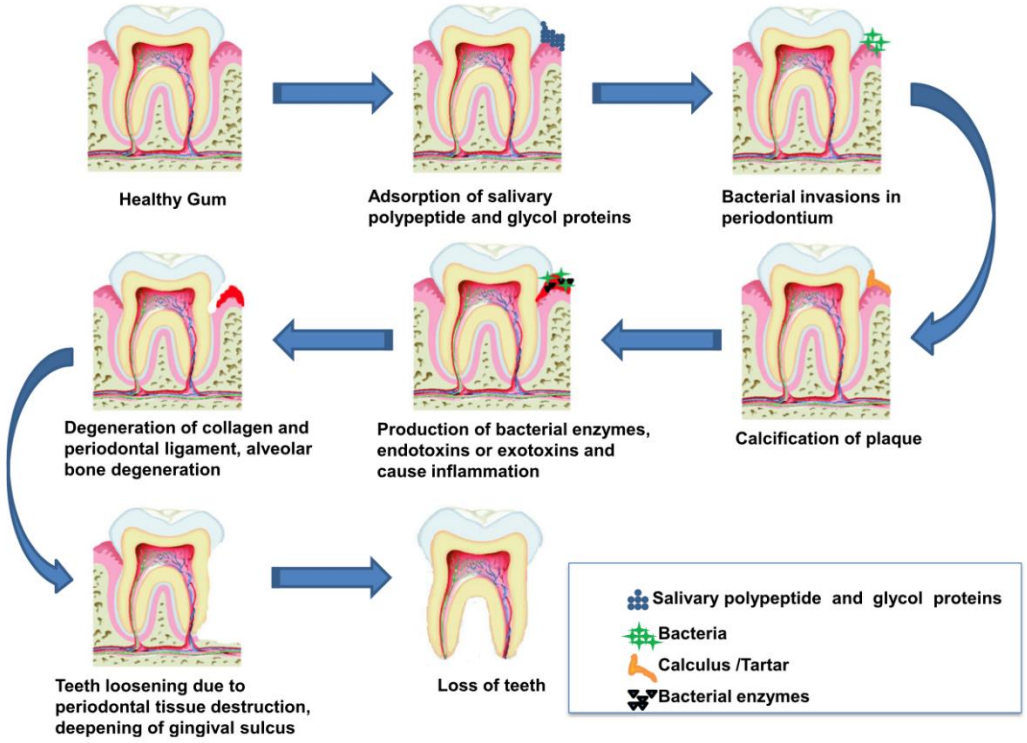
สาเหตุหลักของการเกิดโรคปริทันต์อักเสบเกิดจากแบคทีเรียก่อโรคทั้งแกรมบวก และแกรมลบที่ทำลายอวัยวะปริทันต์ ยกตัวอย่างเช่น เชื้อ *Porphyromonas gingivalis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus parasanguinis, Tannerella forsythia*(9), *Aggrehatibacter actinomycetemcomitans* และ *Prevotella intermedia* เป็นต้น ซึ่งแบคทีเรียเหล่านี้สามารถทำลายอวัยวะปริทันต์แบบทางตรง และทางอ้อม โดยการทำลายอวัยวะปริทันต์ทางตรงของแบคทีเรีย เช่น การผลิตเอนไซม์ การผลิตสารพิษของแบคทีเรียมาทำลายโดยตรง เป็นต้น ส่วนการทำลายอวัยวะ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ปริทันต์ทางอ้อม เช่น ร่างกายเกิดปฏิกิริยาหลั่งสารอักเสบต่างๆ จากการติดเชื้อซึ่งอาจเกิดการทำลายอวัยวะปริทันต์ด้วย เป็นต้น(10)

2.1.1 กลไกการเกิดโรคปริทันต์อักเสบ

เมื่อเกิดการสะสมของเชื้อแบคทีเรียบริเวณผิวฟันจะเรียกว่าคราบจุลินทรีย์ (plaque) โดยแบคทีเรียจะสามารถปล่อยสารพิษที่ก่อให้เกิดการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายให้หลั่งสารที่ทำให้เกิดการอักเสบเช่น ไซโตไคน์ (cytokine) และแอนติบอดี (antibody) ซึ่งการอักเสบของเหงือก (gingivitis) เป็นระยะเริ่มต้นของโรคปริทันต์อักเสบ เนื่องจากการไม่ได้รับการรักษาโรคเหงือกอักเสบ เชื้อแบคทีเรียจึงสามารถลุกลามไปยังอวัยวะปริทันต์ เนื้อเยื่อ และกระดูกที่รองรับฟันได้ ทำให้มีอาการของโรครุนแรงมากขึ้นโดยสังเกตได้จากสีของเหงือกกลายเป็นสีแดงเนื่องจากมีเลือดมาเลี้ยงเป็นจำนวนมาก เหงือกเริ่มบวม เกิดช่องว่างระหว่างเหงือก และฟันที่มีความลึกของร่องเหงือกเพิ่มมากขึ้น ขอบเหงือกร่น และมีเลือดออก หากไม่ได้รับการดูแลรักษาอาจส่งผลให้เกิดการสูญเสียฟันในที่สุด(8) แสดง (ดังรูปที่ 3)



รูปที่ 3 กลไกการเกิดโรคปริทันต์อักเสบ(8)

2.1.2 ความสัมพันธ์ระหว่างโรคปริทันต์อักเสบกับโรคทางระบบ

ก่อนหน้านี้มีการรายงานว่าโรคปริทันต์อักเสบมีความสัมพันธ์กับโรคทางระบบ เนื่องจากช่องปากเป็นอวัยวะที่มีการสะสมของเชื้อแบคทีเรียเป็นจำนวนมากอวัยวะหนึ่ง ซึ่งเชื้อแบคทีเรียเหล่านี้สามารถแพร่กระจายไปตามหลอดเลือดที่ส่งไปเลี้ยงอวัยวะสำคัญทั่วร่างกาย เช่น สมอง หัวใจ ไต และตับ เป็นต้น นำไปสู่การติดเชื้อทั้งทางตรง และทางอ้อม ที่เคยได้รับการรายงานมาว่าก่อให้เกิดโรคอื่นๆได้ เช่น โรคปริทันต์อักเสบที่มีความเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ HPV (human papilloma virus) (11) โรคเบาหวาน โรคหลอดเลือดสมองตีบ โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์(3) และโรคหลอดเลือดหัวใจ(4) อย่างไรก็ตามยังไม่มีการรายงานกลไกของโรคปริทันต์อักเสบที่แน่ชัด(12)

2.1.3 ปัจจัยเสี่ยงและการป้องกันการเกิดโรคปริทันต์อักเสบ

ปัจจัยหลักอย่างหนึ่งที่ส่งเสริมการเกิดโรคปริทันต์อักเสบ คือ การดื่มแอลกอฮอล์ การรับประทานอาหารหวาน และเค็มจัด การเปลี่ยนแปลงฮอร์โมน ความเครียด โรคเบาหวาน และการรักษาสุขอนามัยภายในช่องปาก เช่น การแปรงฟันอย่างไม่ถูกวิธี ดังนั้นการป้องกันไม่ให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบด้วยการแปรงฟันเพียงอย่างเดียวอาจไม่สามารถทำความสะอาดบริเวณซอกฟันได้ จึงควรแปรงฟันร่วมกับการใช้ไหมขัดฟัน(13) การออกกำลังกายเป็นประจำ ทานอาหารที่มีประโยชน์ครบ 5 หมู่ และหลีกเลี่ยงการสูบบุหรี่ที่เป็นอีกหนึ่งปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดโรคปริทันต์อักเสบชนิดเรื้อรังได้ เนื่องจากส่วนประกอบของควันบุหรี่ทำให้เกิดสภาวะออกซิเจนต่ำซึ่งเอื้อต่อการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย และนำไปสู่การทำลายเนื้อเยื่อตามมาได้(14)

2.1.4 การรักษาโรคปริทันต์อักเสบ

เนื่องจากโรคปริทันต์อักเสบก่อให้เกิดการติดเชื้อและอักเสบบริเวณร่องลึกปริทันต์ที่มีสาเหตุมาจากการสะสมของแบคทีเรียก่อโรค ดังนั้นจุดมุ่งหมายของการรักษาโรคปริทันต์อักเสบคือการยับยั้งการแพร่กระจายของเชื้อ และชะลอการกลับมาสะสมใหม่ของแบคทีเรีย เพื่อให้ฟันมีสุขภาพแข็งแรงและป้องกันการติดเชื้อที่อวัยวะอื่นๆตามมา แนวทางการรักษามีทั้งการรักษาแบบมาตรฐานหรือการรักษาเบื้องต้น คือการเกลารากฟันร่วมกับขูดหินน้ำลายเพื่อขจัดคราบจุลินทรีย์ที่สะสมออกจากผิวรากฟัน รวมทั้งการรักษาสุขอนามัยในช่องปากของผู้ป่วย เช่น การแปรงฟันอย่างถูกวิธี และการใช้น้ำยาบ้วนปากร่วมด้วย(15) อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีอาการของโรครุนแรง และไม่สามารถรักษาด้วยวิธีมาตรฐานอย่างเดียวได้ เนื่องจากวิธีนี้สามารถกำจัดเชื้อแบคทีเรียที่อยู่ในร่องลึกปริทันต์เท่านั้น และไม่สามารถกำจัดแบคทีเรียที่แทรกตัวลึกเข้าไปยังเนื้อเยื่อปริทันต์ได้ จึงจำเป็นต้องใช้ยาปฏิชีวนะ (antibiotics) เช่น tetracycline doxycycline metronidazole minocycline และ amoxicillin(16) เป็นส่วนช่วยเสริมการรักษาร่วมกับการศัลยกรรมปริทันต์ด้วย แต่การได้รับยาต้าน

แบคทีเรียเหล่านี้ร่วมด้วยอาจก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ต่ออวัยวะอื่นๆ และอาจนำไปสู่การดื้อยาได้(17) อีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาคือ การผ่าตัดร่วมกับการรักษาสุขอนามัยในช่องปากของผู้ป่วย เพื่อป้องกันการสะสมและเรียงตัวของแบคทีเรียที่อาจเกิดขึ้นใหม่ได้โดยใช้เวลาหลายเดือน อย่างไรก็ตาม การรักษาด้วยวิธีผ่าตัดยังเป็นข้อจำกัดสำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรคทางระบบ เช่น โรคหัวใจ โรคความดัน และผู้ป่วยสูงอายุที่ไม่พร้อมสำหรับการผ่าตัด ผู้ป่วยทางจิตที่อาจทำให้เกิดความเสี่ยงในการติดเชื้อแทรกซ้อน และโรคร้ายแรงอื่นๆตามมาได้ จึงนิยมใช้วิธีรักษาโดยการให้ยาต้านจุลชีพเพื่อหลีกเลี่ยงการรักษาโดยใช้วิธีการผ่าตัดที่มีความเสี่ยงสูง นอกจากนี้การรับประทานยาต้านจุลชีพในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบนั้น ความเข้มข้นของสารออกฤทธิ์ที่จะไปถึงบริเวณรอยโรคหรือร่องลึกปริทันต์ค่อนข้างต่ำ จึงทำให้การรักษาด้วยยาต้านจุลชีพแบบรับประทานอาจไม่เพียงพอ ดังนั้นการให้ยารักษาโรคแบบเฉพาะที่จึงได้รับความสนใจมากขึ้นในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ(18)

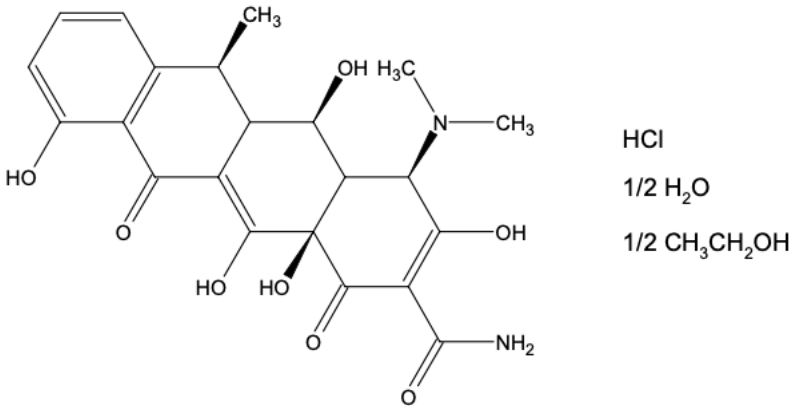
2.2 ยาปฏิชีวนะในการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ

เป็นยาต้านเชื้อแบคทีเรีย (antibacterial drugs) ซึ่งมีหลายกลุ่ม หากจำแนกตามฤทธิ์ต่อเชื้อจุลชีพสามารถแบ่งออกเป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งจุลชีพ (bacteriostatic) และยาที่มีฤทธิ์ฆ่าจุลชีพ (bactericidal) โดยมีกลไกการทำงานต่างๆ เช่น ยามีฤทธิ์รบกวนการสร้างโปรตีนของแบคทีเรีย เช่น tetracycline และ clindamycin, ยามีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรีย เช่น vancomycin และ cephalosporins, ยามีฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์กรดนิวคลีอิกของแบคทีเรีย เช่น metronidazole และยามีฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการเมตาบอลิซึมของแบคทีเรีย เช่น sulfonamides เป็นต้น และมีการรายงานว่าการรับประทานยา doxycycline ชนิดเม็ด 100-200 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะที่มีประสิทธิภาพต่อเชื้อแบคทีเรีย *A. actinomycetemcomitans* หรือให้รับประทานยา metronidazole ร่วมกับ amoxicillin เสริมการรักษามาตรฐานโดยขูดหินน้ำลายและการเกลารากฟันสามารถรักษาโรคปริทันต์อักเสบชนิดก้าวร้าว (aggressive periodontitis) ได้ การรายงานก่อนหน้านี้ได้กล่าวถึงยาที่ออกฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพหลากหลายชนิดต่อโรคปริทันต์อักเสบ พบว่า clindamycin ampicillin amoxicillin metronidazole และ doxycycline ออกฤทธิ์ต่อเชื้อ *Porphyromonas gingivalis* แต่ไม่ออกฤทธิ์ต่อเชื้อ *Eikenella corrodens* นอกจากนี้ยังพบว่ายาที่ออกฤทธิ์ต่อ *Aggregatibactor actinomycetemcomitans* มีเพียง doxycycline และ amoxicillin(19) จากการศึกษาของ Sefton และคณะ(20) ได้นำยาต้านจุลชีพคือ azithromycin มาใช้รักษาโรคปริทันต์อักเสบชนิดเรื้อรังโดยให้ทางการรับประทาน พบว่ายาสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งจุลชีพก่อโรคที่ไม่อาศัยออกซิเจนได้

2.2.1 การรักษาโรคปริทันต์อักเสบด้วยด็อกซีไซคลิน ไฮเคลต

ด็อกซีไซคลิน ไฮเคลต (doxycycline hyclate: DH) คือ broad-spectrum antimicrobial agent ที่สามารถต้านแบคทีเรียได้หลายชนิดทั้งแบคทีเรียแกรมบวก (Gram-positive) และแบคทีเรียแกรมลบ (Gram-negative) ยกตัวอย่างเช่น *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* และ *Porphyromonas gingivalis*(21) เป็นต้น ยา doxycycline ถูกใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบันเพื่อรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรีย (bacterial infectious disease) รวมถึงการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ

Doxycycline hyclate สังเคราะห์มาจาก oxytetracycline สูตรโครงสร้าง ($C_{22}H_{24}N_2O_8$. HCl)2. C_2H_6O. H_2O, CAS 24390-14- 5 มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 512.94(22) และมีจุดหลอมเหลว 201°C มีลักษณะทางกายภาพและทางเคมีคือ มีลักษณะเป็นผงสีเหลือง มีคุณสมบัติในการละลายน้ำได้ หรือละลายได้อย่างอิสระในน้ำ มีการรายงานว่า doxycycline hyclate สามารถละลายในน้ำที่ 50 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร และในน้ำที่มี doxycycline hyclate 1% จะมีค่า pH 2.00-3.48 และละลายได้เล็กน้อยในแอลกอฮอล์ นอกจากนี้ยังสามารถคงตัวที่อุณหภูมิห้อง แต่ถ้าอยู่ในรูปของสารละลายควรเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 2-8°C และมีความไวต่อแสง โครงสร้างทางเคมีของยา doxycycline hyclate แสดง (ดังรูปที่ 4)



รูปที่ 4 โครงสร้างทางเคมีของ doxycycline hyclate(23)

นอกจากนี้พบว่ายา doxycycline hyclate ออกฤทธิ์ได้ดีเมื่อเทียบกับยา tetracycline โดยสามารถต้านแบคทีเรียได้หลายชนิด เนื่องจาก doxycycline hyclate มีครึ่งชีวิตมาก สามารถดูดซึมภายในช่องปากได้ดี และสามารละลายในไขมันได้เพิ่มขึ้น ซึ่งในรายงานก่อนหน้านี้ พบว่ายา doxycycline hyclate มีการดูดซึมที่ดีที่สุดจากการรับประทานยาในขนาด 100-200 มิลลิกรัม พบการดูดซึมเฉลี่ยในมนุษย์ 95%(22) ซึ่งล้วนมีความสำคัญต่อการออกฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย(24) โดยยา

tetracycline จะยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนจากแบคทีเรียผ่าน 30S ribosome ซึ่งจะขัดขวางการเกิด mRNA-ribosome complex ส่วน doxycycline hyclate ไปช่วยยับยั้งการทำงานของ matrix metalloproteinases ซึ่งไม่เกี่ยวข้องต่อการสร้างโปรตีนของแบคทีเรียแต่อย่างใด(25)

อนึ่ง จากงานวิจัยก่อนหน้าของ Patlolla และคณะในปี 2021(26) กล่าวว่ายา doxycycline เป็นสารประกอบที่ไม่เสถียรมาก อาจเกิดการย่อยสลายและเกิดออกซิเดชันได้จากหลายปัจจัย เช่น การสัมผัสกับโมเลกุลของน้ำ แสง หรืออุณหภูมิโดยสามารถเกิดขึ้นได้ที่อุณหภูมิห้อง จากการศึกษานี้พบว่าการป้องกันสารประกอบจากการเกิดออกซิเดชันโดยใช้สารต้านอนุมูลอิสระนั้นไม่ได้ผล ปัจจุบัน *in situ* gel หรือเจลก่อตัวเองที่ใช้ในท้องตลาดมีการใช้ยา doxycycline ในรูปพอลิเมอร์ เช่น Atridox หรือ Atrigel® ซึ่งได้รับการจดสิทธิบัตรในปี 1990(27) เป็นผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในท้องตลาดสำหรับรักษาโรคปริทันต์อักเสบในมนุษย์(28) โดยอาศัยกลไกการแลกเปลี่ยนสารละลายในการเกิดเจลก่อตัวเอง พบว่ามีการใช้ยา doxycycline hyclate ความเข้มข้น 10% บรรจุในกระบอกฉีดยาที่มีปลายเข็มตัด(29) โดยใช้ poly(DL-lactide) ละลายใน N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) (30) และ Doxyrobe® เป็นสารเกิดเจลก่อตัวเอง ใช้สำหรับรักษาโรคปริทันต์อักเสบในสุนัข เพื่อฉีดบริเวณด้านล่างของร่องลึกปริทันต์ และสามารถคงอยู่ที่บริเวณรอยโรคได้นาน 7 วัน อย่างไรก็ตามยังมีข้อจำกัดของเทคโนโลยีการผลิต Atrigel® ในเรื่องความเป็นพิษของตัวทำละลาย

2.3 ระบบนำส่งยาแบบเฉพาะที่สำหรับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ

การรักษาโรคปริทันต์อักเสบสามารถแบ่งรูปแบบการให้ยาได้ 2 รูปแบบดังนี้ รูปแบบแรกการให้ยาปฏิชีวนะทางระบบ (systemic administration) และการให้ยาปฏิชีวนะแบบเฉพาะที่ (local administration) ซึ่งการให้ยาปฏิชีวนะทางระบบสามารถทำได้ และมีข้อดีคือ ยาสามารถออกฤทธิ์ต่อต้านแบคทีเรียที่ทำลายเข้าไปยังเนื้อเยื่อได้แต่อาจมีข้อจำกัดคือ จำเป็นต้องใช้ยาในปริมาณที่มากเพียงพอ ที่จะทำให้ยาไปที่ร่องลึกปริทันต์มีความเข้มข้นสูงพอที่จะออกฤทธิ์ต้านแบคทีเรียได้ นอกจากนี้อาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และไม่สามารถควบคุมปริมาณและระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาบริเวณรอยโรคได้ ดังนั้นเมื่อพิจารณาถึงข้อจำกัดต่างๆจึงนำไปสู่การพัฒนาระบบการนำส่งยาใหม่ๆ คือระบบการให้ยาปฏิชีวนะแบบเฉพาะที่ (local drug delivery system) ซึ่งมีร่องปริทันต์เป็นตำแหน่งเป้าหมายในการนำส่งยา และเป็นบริเวณกักเก็บยาตามธรรมชาติสำหรับการให้ยาแบบเฉพาะที่ซึ่งเต็มไปด้วยสารคัดหลั่ง เช่น น้ำลาย และน้ำเหลืองเหงือก (gingival crevicular fluid: GCF) ซึ่งการรักษาแบบเฉพาะที่จะช่วยรักษาความเข้มข้นของสารออกฤทธิ์หรือยาให้สามารถไปออกฤทธิ์ยังบริเวณรอยโรคที่เป็นอวัยวะเป้าหมายได้ดีขึ้นโดยไม่จำเป็นต้องให้ยาในปริมาณมาก(31) จึงลดโอกาสเสี่ยงต่อผลข้างเคียงหรืออาการไม่พึงประสงค์ต่างๆของยาต่ออวัยวะอื่นภายในร่างกาย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

โดยสรุป ข้อดีของการใช้ระบบการให้ยาแบบเฉพาะที่ ได้แก่ ช่วยเพิ่มความเข้มข้นของยาบริเวณรอยโรค ลดปริมาณยาที่ให้ต่อครั้ง และได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วยในการรักษามากขึ้นอีกด้วย จากข้อดีของระบบการให้ยาแบบเฉพาะที่นี้ จึงเป็นแนวทางสำคัญในการพัฒนาเพื่อการรักษาโรคปริทันต์อักเสบได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น(32) การพัฒนาสูตรตำรับสามารถพัฒนาอยู่ในรูปแบบของอนุภาคไมโคร อนุภาคนาโน ฟิล์ม เส้นใย และเจล เป็นต้น โดยการออกแบบรูปแบบการนำส่งยาดังกล่าวควรพิจารณาถึงปัจจัยต่างๆดังนี้ มีความสะดวกและง่ายต่อการนำส่งไปยังร่องลึกปริทันต์ ต้องสามารถคงความเข้มข้นของสารสำคัญในการออกฤทธิ์ก่อนไปยังบริเวณรอยโรคได้ มีคุณสมบัติปลดปล่อยสารออกฤทธิ์ได้อย่างช้าๆและต่อเนื่องเพื่อยืดระยะเวลาการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพ เมื่ออยู่ในอวัยวะปริทันต์แล้วมีคุณสมบัติยึดติดเยื่อบุและสามารถย่อยสลายทางชีวภาพได้ และที่สำคัญต้องคำนึงถึงต้นทุนการผลิตและอุปกรณ์ในการดำเนินการวิจัยซึ่งปัจจุบันมีการพัฒนารูปแบบการนำส่งยารักษาโรคปริทันต์อักเสบเป็นจำนวนมาก อย่างไรก็ตามมีเพียงไม่กี่ผลิตภัณฑ์เท่านั้นที่วางขายในท้องตลาด(31)

2.4 การพัฒนาระบบนำส่งยาแบบเฉพาะที่โดยใช้พอลิเมอร์สำหรับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ

2.4.1 พอลิเมอร์ (polymers)

พอลิเมอร์ คือ สารโมเลกุลขนาดใหญ่ที่ประกอบด้วยหน่วยของโมเลกุลย่อยๆที่ซ้ำกันเรียกว่า โมโนเมอร์ (monomer) ยึดเกาะกันด้วยพันธะทางเคมี (พันธะโคเวเลนซ์) โดยขบวนการเรียงตัวกันเป็นสายของโมโนเมอร์จนเกิดเป็นพอลิเมอร์ จะเรียกว่า polymerization ซึ่งพอลิเมอร์มีบทบาทอย่างมากในการผลิตเภสัชภัณฑ์รูปแบบต่างๆ รวมถึงนำมาประยุกต์ใช้เกี่ยวกับระบบนำส่งยา ซึ่งสามารถจำแนกตามแหล่งที่มาได้ ดังนี้(33)

1. พอลิเมอร์จากธรรมชาติ (natural polymer) เป็นพอลิเมอร์ที่พบตามธรรมชาติ เช่น ฝ้าย ไหม และน้ำยางพารา เป็นต้น

2. พอลิเมอร์ที่ได้จากการสังเคราะห์ (synthetic polymer) เป็นพอลิเมอร์ที่มนุษย์สังเคราะห์ขึ้น เช่น polypropylene และ polyvinylchloride เป็นต้น

พอลิเมอร์มีบทบาทสำคัญทั้งทางด้านวิทยาศาสตร์ และมีส่วนในการดำเนินชีวิตของมนุษย์ตลอดเวลาไม่ว่าจะเป็นส่วนประกอบในร่างกายมนุษย์ เช่น โปรตีน กรดนิวคลีอิก หรือ ส่วนประกอบในอาหาร เช่น แป้ง ข้าว เป็นต้น โดยทางเภสัชกรรมนำความรู้ด้านพอลิเมอร์มาประยุกต์ใช้ และพัฒนาผลิตภัณฑ์เทคโนโลยีการนำส่งยาโดยใช้พอลิเมอร์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ(34)

ทั้งนี้การใช้พอลิเมอร์ในระบบนำส่งยาต้องพิจารณาคุณสมบัติของพอลิเมอร์โดยเฉพาะคุณสมบัติทางชีวภาพที่ต้องมีคุณสมบัติความเข้ากันได้ดีกับเนื้อเยื่อในร่างกาย (biocompatible) และ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

คุณสมบัติย่อยสลายได้ในร่างกาย (biodegradable) ซึ่งสามารถย่อยสลายได้เมตาบอไลซ์ (metabolite) ที่กลายไปเป็นองค์ประกอบของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันจึงทำให้ไม่เป็นพิษ(35)

2.4.2 การควบคุมการปลดปล่อยยา (sustained / controlled release)

แนวคิดการควบคุมการปลดปล่อยยาได้รับการพัฒนาในปี 1970 ทางเภสัชกรรมระบบการนำส่งยาแบบควบคุมการปลดปล่อยคือ การเตรียมสูตรตำรับผสม เพื่อให้ความเข้มข้นของยาสูงเมื่ออยู่บริเวณรอยโรค เพื่อให้มีการปลดปล่อยยาสูงถึงระดับของการรักษา และมีระยะเวลาการออกฤทธิ์ที่ยาวนานกว่าวิธีนำส่งยาแบบระบบ รูปแบบการนำส่งยาผ่านร่องลึกปริทันต์มีส่วนสำคัญสำหรับการออกแบบระบบนำส่ง เนื่องจากร่องลึกปริทันต์เป็นส่วนที่เป็นพื้นที่เล็กและจำกัด ดังนั้นการพัฒนาระบบนำส่งที่สามารถเข้าถึงบริเวณรอยโรคได้อย่างทั่วถึงอาจช่วยเพิ่มความสามารถในการดูดซึมได้ดีขึ้น(36) พอลิเมอร์ที่นิยมใช้สำหรับพัฒนาสูตรตำรับทางเภสัชกรรม เช่น hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), sodium carboxymethylcellulose, alginates, hyaluronic acid, poly(hydroxyethyl methacrylate และ poly(ethylene glycol) (PEG) เป็นต้น(37) นอกจากนี้เคยมีรายงานว่าเจลของคอเลสเตอรอลที่มีสารออกฤทธิ์เป็นยา doxycycline ถูกเตรียมโดยใช้ N-methyl pyrrolidone เป็นตัวทำละลาย และเติม benzyl benzoate พบว่าความหนืดเพิ่มขึ้นตามปริมาณของ benzyl benzoate ที่เพิ่มขึ้น โดยสูตรตำรับที่เติม benzyl benzoate 10% เป็นสูตรที่เหมาะสมที่สุด เนื่องจากแสดงให้เห็นถึงการปลดปล่อยยาที่ยาวนาน 10 วัน และสามารถยับยั้งแบคทีเรียก่อโรคปริทันต์ได้(38)

2.4.3 การยึดติดทางชีวภาพ (bioadhesion)

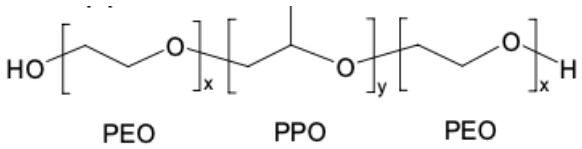
เป็นปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลของพอลิเมอร์และพื้นผิวทางชีวภาพที่สามารถยึดติดกันได้เป็นระยะเวลานานในบางกรณีที่ยึดติดกับส่วนที่เป็นเยื่อเมือกของร่างกาย หรือเรียกว่า การยึดติดเยื่อเมือก (mucoadhesion) เป็นคุณสมบัติสำคัญของพอลิเมอร์สำหรับการพัฒนาสูตรตำรับทางเภสัชกรรม ทฤษฎีการยึดติดเยื่อเมือกนี้เป็นกระบวนการที่ซับซ้อนและเข้าใจยาก(39) พอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติยึดติดเยื่อเมือกได้ สามารถแบ่งออกเป็น 2 ชนิดคือ พอลิเมอร์ที่สามารถยึดติดกับเยื่อเมือกแบบไม่จำเพาะเจาะจง และ พอลิเมอร์ที่สามารถยึดติดเยื่อเมือกโดยจับกับตัวรับ (receptor) แบบจำเพาะ โดยพอลิเมอร์ที่สามารถยึดติดกับเยื่อเมือกแบบไม่จำเพาะเจาะจง เป็นการยึดเกาะแบบพันธะไฮโดรเจน เช่น chitosan alginate และ cellulose ซึ่งการเลือกชนิดของพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติแตกต่างกันมีความสำคัญในการนำมาประยุกต์ใช้กับระบบนำส่งยาเพื่อทำให้ตัวยาสามารถอยู่ได้นานและป้องกันการถูกทำลายโดยสภาวะแวดล้อมในช่องปาก เพื่อให้ปริมาณยามีมากพอที่จะให้ผลทางการรักษาได้(40)

Hanan Jalal Kassab และคณะ(41) ได้ศึกษาการพัฒนาสูตรตำรับเจลที่มีคุณสมบัติของการยึดติดเยื่อเมือกของยากาติฟลอกซาซิน (gatifloxacin) สำหรับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ โดยใช้พอลิเมอร์ที่ชอบน้ำ (hydrophilic polymers) ที่แตกต่างกัน ได้แก่ carbopol 940 (CP 940), carboxymethyl cellulose (CMC) และ hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) พบว่าเจลที่เตรียมไว้มีคุณสมบัติทางกายภาพที่ยอมรับได้ เช่น สี ค่า pH ปริมาณยา ความหนืด การยึดติดเยื่อเมือก และอัตราการปลดปล่อยยา ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าเจลยึดติดเยื่อเมือกสำหรับรักษาโรคปริทันต์อักเสบของยากาติฟลอกซาซิน สามารถเตรียมได้โดยการใช้พอลิเมอร์ร่วมกันโดยปรับความเข้มข้นให้เหมาะสมที่สุด

นอกจากนี้ยังพบการรายงานของ Aslani และคณะ(42) ศึกษาการพัฒนาสูตรตำรับเจลยึดติดเยื่อเมือกจากเปลือกเมล็ดของ สำหรับ *Quercus brantii* และผลของ *Coriandrum sativum* สำหรับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ โดยใช้ carbopol 940 (CP 940), carboxymethyl cellulose (CMC) และ hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) ในการเตรียมเจลที่มีคุณสมบัติยึดติดเยื่อเมือก เพื่อทดสอบคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ การยึดติดเยื่อเมือก การปลดปล่อยยา และการต้านแบคทีเรีย *Porphyromonas gingivalis* ผลการทดลองชี้ให้เห็นว่าสูตรตำรับในอุดมคติสำหรับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบควรแสดงค่าการยึดเกาะเยื่อเมือกสูง แสดงการปลดปล่อยยาอย่างช้าๆ และสามารถนำส่งไปยังช่องปริทันต์ได้ง่าย

2.4.4 Poloxamer

ในการศึกษาปัจจุบัน Pluronic หรือ poloxamer จะถูกนำมาใช้เพื่อสร้างเจลก่อตัวเองกันอย่างแพร่หลาย โดย poloxamer ทั้งหมดมีโครงสร้างทางเคมีที่คล้ายกัน เป็นไตรบล็อกโคพอลิเมอร์ที่ประกอบด้วยบล็อกของ poly(oxyethylene)(POE) เชื่อมต่อกันกับบล็อกของ poly(oxypropylene)(POP) คือ POE-POP-POE มีสูตรอย่างง่าย $HO(C_2H_4O)_a(C_3H_6O)_b(C_2H_4O)$ ที่ประกอบด้วย 2 ส่วน ได้แก่ ส่วนที่ชอบน้ำ และส่วนที่ไม่ชอบน้ำ ซึ่งมีประโยชน์ทางเภสัชกรรม เช่น ใช้เป็นสารช่วยเพิ่มการละลายเพื่อคงความใสของยาในรูปแบบน้ำเชื่อม และยังใช้เป็นสารช่วยเปียกในตำรับยาขี้ผึ้ง ยาเหน็บ และเจล(43) โดย poloxamer แต่ละชนิดจะมีความแตกต่างกันที่มวลโมเลกุล โดย poloxamer ที่นิยมใช้กันมากที่สุด 2 ชนิด คือ poloxamer407 และ poloxamer188 เนื่องจากมีคุณสมบัติเป็นพอลิเมอร์ที่ตอบสนองต่ออุณหภูมิ (temperature responsive polymers) และเพิ่มประสิทธิภาพการละลายของยา (drug solubility enhancement) โดยไม่เกิดพิษ ไม่เกิดการระคายเคือง(44)



รูปที่ 5 แสดงโครงสร้างของ poloxamer(45)

2.4.4.1 Poloxamer407

Poloxamer407 (P407) หรือปัจจุบันมีชื่อทางการค้าที่จดทะเบียนว่า Pluronic F127® เป็น amphiphilic synthetic copolymer พอลิเมอร์สังเคราะห์ที่มีส่วนของโครงสร้างโมเลกุลที่ชอบน้ำและไม่ชอบน้ำ ซึ่งจะประกอบด้วย บล็อกของ hydrophilic poly(oxyethylene) (POE) และ hydrophobic poly(oxypropylene (POP) เชื่อมต่อกันแบบ triblock (POE-POP-POE)(43) และมีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 12.6 กิโลดัลตัน (kDa) และมีคุณสมบัติเป็นสารก่อเจลที่ตอบสนองต่ออุณหภูมิ (thermogelling properties) ซึ่งเป็นคุณสมบัติเฉพาะ(46) โดยสารละลายจะมีอุณหภูมิหนึ่งที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสถานะของสาร เรียกว่า sol-gel transition temperature โดยการเกิดกลไกนี้จะเกิดขึ้นเมื่ออุณหภูมิเพิ่มสูงขึ้น ส่วนของ polypropylene oxide เป็นส่วนที่ไม่มีขั้วจะหันเข้าด้านใน และจะหันส่วนของ polyethylene oxide เป็นส่วนที่มีขั้วออกด้านนอกจึงเกิดเป็นเจล(43) นอกจากนี้ยังมีประโยชน์ทางเภสัชกรรม ได้แก่ สามารถละลายได้ดีในน้ำ เป็นสารช่วยการละลาย (solubilizing) เป็นสารช่วยความคงตัว (stabilizers) และเป็นสารช่วยลดแรงตึงผิว (surfactants) ได้อีกด้วย นอกจากนี้ P407 ยังมีความเสถียรทางเคมี ราคาไม่แพง และมีประโยชน์สำหรับการนำส่งยาผ่านเยื่อเมือก (mucosal drug delivery systems) โดยทั่วไปจะอยู่ในรูปของสารละลาย (sol form) เมื่ออยู่ที่อุณหภูมิต่ำ แต่เมื่ออุณหภูมิเพิ่มสูงขึ้นจะเปลี่ยนไปอยู่ในรูปของเจล (gel form) เนื่องจากเป็นพอลิเมอร์ที่ตอบสนองต่ออุณหภูมิ ซึ่งพารามิเตอร์หลักในการประเมินเจลก่อตัวเองที่มาจาก P407 คือ การเปลี่ยนสถานะโซล-เจล คุณสมบัติของความหนืด และคุณสมบัติการปลดปล่อยยาที่มีความสำคัญมากสำหรับการประยุกต์ใช้ด้านชีวการแพทย์

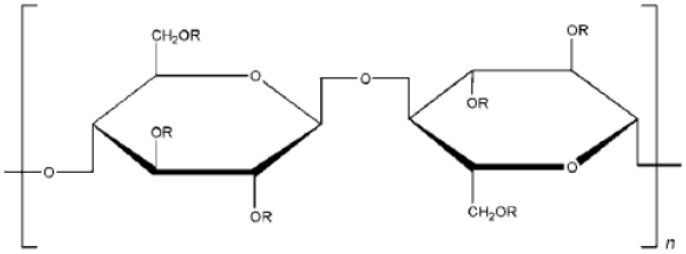
2.4.4.2 Poloxamer188

(P188) ใช้สำหรับเป็นสารช่วยการละลาย สารช่วยการกระจายตัว (dispersing) และเป็นอิมัลซิไฟเออร์ (emulsifier) เพื่อเพิ่มการดูดซึมของยา(47) และช่วยปรับอุณหภูมิการเกิดเจล (gelation temperature)(48) การผสมทั้ง P407 และ P188 สามารถช่วยปรับอุณหภูมิการก่อเจลโดยการเปลี่ยนแปลงการเกิดไมเซลล์ (micellization) ของการสร้างเจลก่อตัวเอง(49) อย่างไรก็ตาม poloxamer มีคุณสมบัติการยึดเกาะเยื่อเมือกต่ำ ดังนั้นการเติมพอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติช่วยยึดติดเยื่อ

เมือก (mucoadhesive polymer) เช่น hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) chitosan และ carbopol(50) ลงในเจล poloxamer ควรได้รับการพิจารณา

2.4.5 Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)

มีลักษณะเป็นผงแกรนูลสีขาว ไม่มีกลิ่น และไม่มีรส ซึ่ง HPMC ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายและนิยมใช้เป็นพอลิเมอร์ที่สามารถช่วยควบคุมการปลดปล่อยยาอย่างช้าๆ ที่ช่วยให้ยามีช่วงเวลาการออกฤทธิ์ยาวนานขึ้น (sustained release) เป็นสารเพิ่มความหนืด (viscosity enhancing agent) เป็นสารเพิ่มการคงตัว (stabilizing agent) และเป็นสารเพิ่มการยึดเกาะเยื่อเมือก (mucoadhesive agent)(51)



รูปที่ 6 สูตรโครงสร้างของ HPMC(34)

2.5 การพัฒนาระบบนำส่งยาในช่องปาก

เพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาด้านความเสี่ยงในการติดเชื้อแทรกซ้อนจากการรักษาโดยใช้วิธีการผ่าตัด ปัจจุบันจึงมีการประยุกต์ใช้เทคโนโลยีระบบนำส่งยาเพื่อให้มีประโยชน์ต่อการรักษามากขึ้น โดยทั่วไประบบนำส่งยาเป็นระบบที่เตรียมยาขึ้นมาในรูปแบบต่างๆ เพื่อให้มีคุณสมบัติที่เหมาะสมกับอวัยวะเป้าหมายโดยสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาตามที่กำหนด และสามารถนำยาไปยังอวัยวะเป้าหมายในร่างกายทำให้ลดผลข้างเคียงของยาต่ออวัยวะอื่นๆในร่างกายได้(52) ทั้งนี้การนำพอลิเมอร์มาประยุกต์ใช้เป็นองค์ประกอบหลักในการพัฒนาระบบการนำส่งยาจะสามารถควบคุมการปลดปล่อยยา เป็นตัวช่วยป้องกันไม่ให้ตัวยาถูกทำลายก่อนไปถึงอวัยวะเป้าหมาย ช่วยนำส่งยาไปยังอวัยวะเป้าหมายได้ดีขึ้นได้ ดังนั้นการพัฒนาระบบนำส่งยาทางช่องปากจำเป็นต้องพิจารณาลักษณะทางกายวิภาคภายในช่องปาก สมบัติทางกายภาพเคมีของตัวยา และลักษณะของส่วนประกอบที่นำมาพัฒนาระบบนำส่ง ซึ่งข้อดีของการนำส่งยาผ่านทางช่องปากคือ ยาจะไม่ถูกทำลายที่ตับ (first-pass metabolism) และที่ระบบทางเดินอาหาร อย่างไรก็ตามก็มีข้อเสียคือ การหลั่งของน้ำลายที่เกิดขึ้นตลอดเวลาอาจทำให้ปริมาณยาที่ไปออกฤทธิ์ยังอวัยวะเป้าหมายลดลง(53) ปัจจุบันมีการพัฒนาเภสัชภัณฑ์ที่นำส่งยาทางช่องปากในหลากหลายรูปแบบ เช่น ยาน้ำบ้วนปาก เจล แผ่นแปะ และแผ่นฟิล์ม เป็นต้น

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

2.6 เจลก่อตัวเอง (*in situ* forming gel)

เป็นการออกแบบระบบการนำส่งยาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาสูงสุด และเพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์ที่จะได้รับจากการรักษา เจลก่อตัวเองจึงเป็นแนวคิดใหม่ของระบบการนำส่งยาในปัจจุบัน ซึ่งเป็นสูตรที่มีพอลิเมอร์ที่สามารถอยู่ในรูปของสารละลายก่อนที่จะสัมผัสกับร่างกาย และเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงสภาพแวดล้อม สารละลายนี้จะสามารถเปลี่ยนสถานะกลายเป็นเจลได้ โดยสามารถแบ่งเจลก่อตัวเองออกเป็น 2 ประเภท ดังนี้

1. แบ่งตามกลไกการเกิดเจล

โดยกลไกการเกิดเจลเกิดจากการถูกกระตุ้นจากสภาพแวดล้อม เช่น การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ การเปลี่ยนแปลงค่า pH การเปลี่ยนแปลงประจุ และการแลกเปลี่ยนชนิดของตัวทำละลาย เป็นต้น(54) เรียกการเปลี่ยนสถานะนี้ว่า “การเปลี่ยนสถานะโซล-เจล” (sol-gel transition) หรือ “การเกิดเจล” (gelation)

2. แบ่งตามช่องทางการนำส่ง

เจลก่อตัวเองเป็นรูปแบบการนำส่งยาอีกรูปแบบนึงที่ได้รับการพัฒนามาอย่างต่อเนื่องเพื่อใช้ทางด้านเภสัชกรรม เช่น ตำรับยาสำหรับการนำส่งผ่านทางช่องปาก ทางจมูก ทางตา ทางช่องคลอด และยาฝังใต้ผิวหนัง(55) เนื่องจากข้อดีของระบบการนำส่งยารูปแบบเจลก่อตัวเองนี้มีมากกว่าการนำส่งอย่างแบบทั่วไปที่สามารถฉีดเข้าไปในร่องลึกปริทันต์ได้ง่ายโดยขณะเตรียมจะอยู่ในรูปของสารละลายหรือของเหลว แต่เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงสภาพแวดล้อมจะเปลี่ยนสถานะกลายเป็นเจลได้ในร่องลึกปริทันต์ เช่น การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ ค่า pH และตัวทำละลาย เป็นต้น(56) ซึ่งข้อดีของระบบเจลก่อตัวเองคือ สามารถปลดปล่อยยาได้อย่างช้าๆ สามารถนำส่งยาไปยังอวัยวะเป้าหมายได้ดี เพื่อให้ยาออกฤทธิ์ได้ยาวนาน นอกจากนี้ยังช่วยลดขั้นตอนการรักษา ลดความถี่การให้ยา ลดอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้ และลดการบาดเจ็บจากการรักษาเพื่อให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือกับการรักษามากขึ้น(21)

2.6.1 กลไกสำหรับการเกิดระบบเจลก่อตัวเองเนื่องจากสิ่งเร้าทางสรีรวิทยา(57)

2.6.1.1 กลไกการเกิดเจลก่อตัวเองโดยการบวมพอง (swelling)

เกิดจากการดูดซับน้ำที่อยู่โดยรอบสภาพแวดล้อมนั้น และเกิดการขยายหรือพองตัวให้มีขนาดที่ใหญ่ขึ้นครอบคลุมพื้นที่โดยรอบซึ่งกลไกนี้เป็นอีกหนึ่งกลไกสำคัญในการสร้างเจลก่อตัวเอง

2.6.1.2 กลไกการเกิดเจลก่อตัวเองโดยการแพร่ (diffusion)

เป็นกลไกที่เกิดจากการเคลื่อนที่ของอะตอม ไอออน และโมเลกุลจากบริเวณที่มีความเข้มข้นสูงไปยังบริเวณที่มีความเข้มข้นที่ต่ำกว่า และกระบวนการแพร่นี้จะขึ้นอยู่กับความพรุนของพอลิเมอร์ เมทริกซ์ ซึ่งเกิดจากกระบวนการสร้างรูพรุนของพอลิเมอร์โดยยาจะสามารถปลดปล่อยผ่านรูพรุนเหล่านี้ได้

2.6.1.3 กลไกการเกิดเจลก่อตัวเองโดยการเปลี่ยนแปลงค่า pH

เกิดจากพอลิเมอร์ที่มีความไวต่อค่า pH ซึ่งพอลิเมอร์ชนิดนี้จะเกิดปฏิกิริยาการรวมตัวกันของมอนอเมอร์ให้โมเลกุลที่ขนาดใหญ่ขึ้นเป็นพอลิเมอร์ระหว่างที่สัมผัสกับค่า pH ที่เปลี่ยนแปลงไป ตัวอย่างพอลิเมอร์ที่ไวต่อค่า pH เช่น carbopol polyvinylacetal polyethylene glycol และ latex เป็นต้น

2.6.1.4 กลไกการเกิดเจลก่อตัวเองโดยการเปลี่ยนแปลงไอออน

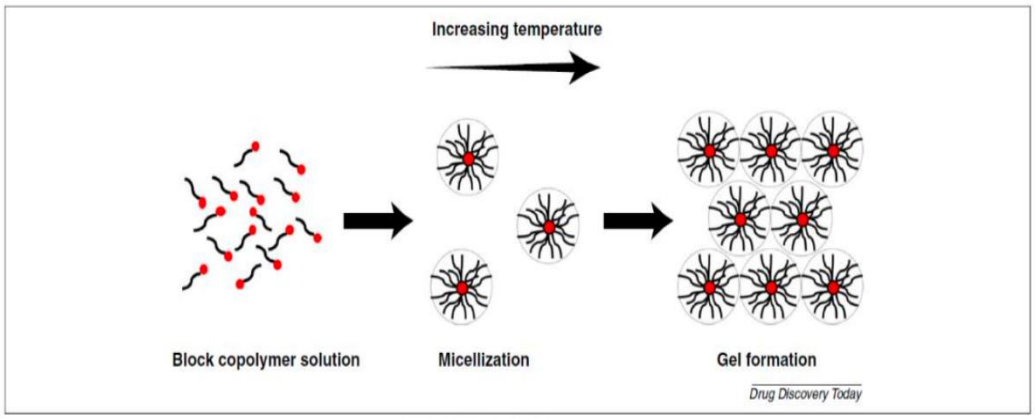
การเกิดเจลจากการไวต่อประจุเป็นการเปลี่ยนแปลงความแข็งแรงของประจุในสารละลายซึ่งอัตราการเกิดเจลขึ้นกับความเข้มข้นของสารละลายที่แตกต่างกันบริเวณรอบๆพื้นผิวของเจล เมื่อฉีดสารละลายเข้าไปในร่างกายจะมีอิเล็กโทรไลต์ที่อยู่ในของเหลวในช่องปากบางชนิดที่มีบทบาทสำคัญต่อการเกิดเจล ได้แก่ Ca^{2+} Mg^{2+} และ Na^{+} เป็นต้น ตัวอย่างพอลิเมอร์ที่ไวต่อการเปลี่ยนแปลงประจุ เช่น alginates hyaluronic acid และ gellan gum เป็นต้น

2.6.1.5 กลไกการเกิดเจลก่อตัวเองโดยการแลกเปลี่ยนตัวทำละลาย

เป็นปฏิกิริยาแลกเปลี่ยนตัวทำละลายกับสภาพแวดล้อมโดยรอบที่ก่อให้เกิดการแข็งตัวของเจล เช่น การใช้ N-methyl pyrrolidone (NMP) เป็นตัวทำละลาย(58)

2.6.1.6 กลไกการเกิดเจลก่อตัวเองโดยการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ

กลไกสำหรับการเกิดเจลของเจลก่อตัวเองคือ การเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ เมื่ออยู่ในสภาพแวดล้อมที่มีอุณหภูมิต่ำจะอยู่ในรูปของสารละลาย แต่เมื่ออุณหภูมิเพิ่มสูงขึ้นจะเปลี่ยนสถานะกลายเป็นเจลได้ (รูปที่ 7) ซึ่งมีข้อดีเมื่อสัมผัสกับอุณหภูมิร่างกาย ระบบการนำส่งยานี้จะสามารถช่วยปลดปล่อยยาบริเวณรอยโรคได้อย่างช้าๆเพื่อเพิ่มระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาและการรักษาได้ยาวนานขึ้น ดังนั้นกลไกการเกิดเจลก่อตัวเองโดยการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิจึงเป็นแนวทางสำคัญในการรักษาโรคโรคปริทันต์อักเสบได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น(59)



รูปที่ 7 กลไกของการเกิดเจลก่อตัวเองโดยการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ(59)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตัวอย่างระบบเจลก่อตัวเองสำหรับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ระบบเจลก่อตัวเองสำหรับการรักษาโรคปริทันต์อักเสบ

กลไกการเกิดเจล	ยา/ปริมาณ	พอลิเมอร์/สารละลาย	อ้างอิง
โดยอุณหภูมิ	10%w/v levofloxacin and 25%w/v metronidazole	20%w/v poloxamer 407 and 1.5%w/v chitosan	(60)
	2%w/v curcumin	1%w/v of carbopol P934 and 30%w/v of pluronic F127	(61)
	4%w/w articaine hydrochloride	20%w/w pluronic F-127 and 0.1%w/w hydroxyl propyl methyl cellulose (HPMC)	(8)
โดยแลกเปลี่ยนตัวทำละลาย	5%w/v Doxycycline hyclate	40%w/v Eudragid RS, 1:10 clove oil:N-methyl pyrrolidone	(62)
	10%w/w Chlorhexidinedihydrochloride	10%w/w HPMC and 28%w/w PLGA	(63)
โดย pH	Tinidazole	0.5%w/v Gellan gum and 15%w/v poloxamer 407	(64)
	Moxifloxacin Hydrochloride	19.072%w/v poloxamer 407 and 0.245%w/v gellan gum	(65)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทที่ 3
สารเคมี อุปกรณ์และวิธีการดำเนินการทดลอง

3.1 สารเคมี

- Dialysis Membrane (Spectra/Por, Netherlands)
- Mucin from porcine stomach type II (Sigma-Aldrich, USA)
- Poloxamer 407 (Kolliphor®, P407) (Sigma-Aldrich, USA)
- Poloxamer 188 (Kolliphor®, P188) (BASF, Ludwigshafen, Germany)
- Hydroxypropyl methylcellulose E4M (Methocel® , HPMC) (The dow chemical, Michigan, USA)
- Simulated salivary fluid pH 6.8 (ภาควิชาวิทยาการเภสัชกรรมและเภสัชอุตสาหกรรม, คณะเภสัชศาสตร์, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย)
- Ultrapure water (ภาควิชาวิทยาการเภสัชกรรมและเภสัชอุตสาหกรรม, คณะเภสัชศาสตร์, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

3.2 อุปกรณ์

- เครื่องแก้ว
- ตู้ดูดควัน (Fume Hood)
- Analytical balance (MettlerToledo AG285, Germany)
- Haake MARS III rotational rheometer (Thermo Fisher Scientific, Schwerte, Germany)
- pH meter (MettlerToledo, sevenCompact, Germany)

- Shaker Incubator (DLabTech, LSI-4018A, India)
- Ultrasonic bath (GT sonic, China)
- UV spectrophotometer (Shimadzu, Japan)
- Hotplate with stirrer (Stuart, UK)

3.3 วิธีดำเนินการทดลอง

1. การศึกษาก่อนการตั้งสูตรตำรับเจลก่อตัวเองของ P407

1.1 การศึกษาและคัดเลือกความเข้มข้นของเจลก่อตัวเองของ P407

ทำการศึกษาเพื่อคัดเลือกสูตรตำรับที่มีความเข้มข้นของ P407 และวิธีการวัดอุณหภูมิการเกิดเจลที่เหมาะสมที่สุด เพื่อนำไปพัฒนาการศึกษาและคัดเลือกชนิดตัวทำละลาย (vehicles) ของเจลก่อตัวเองของ doxycycline hyclate ต่อไปในข้อ1.2

1.1.1 การเตรียมเจลก่อตัวเองของ P407

เตรียมเจลก่อตัวเองของ P407 โดยใช้วิธีละลายด้วยความเย็น (cold method) เริ่มจากการโปรยผง P407 อย่างช้าๆลงในน้ำเย็น ตามส่วนประกอบในสูตรตำรับเจลก่อตัวเองดังตารางที่ 2 และกวนอย่างต่อเนื่องที่ความเร็ว 300 รอบต่อนาที (rpm) เป็นเวลา 1 ชั่วโมง โดยใช้เครื่องกวนแม่เหล็ก (magnetic stirrer) หลังจากนั้นปิดบีกเกอร์ (beaker) ด้วยพาราฟิล์ม (parafilm) และเก็บสารละลายผสมที่ได้ในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 4°ซ เป็นเวลา 24 ชั่วโมงหรือจนกว่าสารละลายใส

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 2 ส่วนประกอบในสูตรตำรับเจลก่อตัวเองของ P407

สูตรตำรับ	P407 (%w/w)	ปรับน้ำเป็น 100 (%w/w)
P1	15	100
P2	16	100
P3	17	100
P4	18	100
P5	19	100
P6	20	100

1.1.2 การคัดเลือกเจลก่อตัวเองของ P407 โดยการประเมินอุณหภูมิการเกิดเจล

1.1.2.1 วิธีการพลิกคว่ำหลอดทดลอง (test-tube inverting method)

นำตัวอย่าง 2 มิลลิลิตร (mL) ใส่ลงในหลอดทดลอง (test-tube) และปิดปากหลอดด้วยพาราฟิล์ม หลังจากนั้นนำหลอดทดลองที่มีเจลอยู่แช่ลงในอ่างน้ำควบคุมอุณหภูมิ (water bath) ที่อุณหภูมิห้องประมาณ 25°ซ จากนั้นอุณหภูมิของอ่างน้ำควบคุมอุณหภูมิค่อยๆเพิ่มสูงขึ้นจาก 25°ซ จนเป็น 40°ซ โดยเพิ่มขึ้นทีละ 1°ซ สังเกตการไหลของเจลในหลอดทดลองด้วยตาเปล่า ซึ่งอุณหภูมิที่ตัวอย่างหยุดไหลคืออุณหภูมิการก่อเจล ทำการศึกษาซ้ำ 3 ครั้ง(66)

1.1.2.2 วิธีการกวนโดยใช้แท่งแม่เหล็ก (magnetic bar method)

การศึกษาอุณหภูมิการก่อเจลโดยวิธี magnetic bar method พัฒนาจากการศึกษาก่อนหน้า(47) เพื่อเปรียบเทียบกับผลการทดลองที่ศึกษาจากวิธี Test-tube inverting method โดยนำตัวอย่าง 10 มิลลิลิตร ใส่ลงในขวดใสขนาด 20 มิลลิลิตร ที่มีแท่งแม่เหล็ก (magnetic bar) วางอยู่ด้านล่างของขวด และกวนตัวอย่างด้วยเครื่องกวนแม่เหล็กที่อุณหภูมิเพิ่มสูงขึ้นจนถึง 40°ซ โดยเพิ่มขึ้นทีละ 1°ซ ภายใต้การกวนอย่างต่อเนื่องที่ความเร็ว 50 รอบต่อนาที ซึ่งจุดที่แท่งแม่เหล็กหยุดเคลื่อนที่คืออุณหภูมิการก่อเจล ทำการศึกษาซ้ำ 3 ครั้ง

1.2 การศึกษาและคัดเลือกชนิดตัวทำละลายของเจลก่อตัวเองของ doxycycline hyclate

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

1.2.1 การเตรียมเจลก่อตัวเองของยา doxycycline hyclate

เตรียมเจลก่อตัวเองของ poloxamer โดยใช้วิธีละลายด้วยความเย็น (cold method) เริ่มจากการโปรยผง P407 อย่างช้าๆลงในน้ำเย็น หรือ phosphate buffer solution (PBS) pH 7.4 ที่เย็น (ตารางที่ 3) และกวนอย่างต่อเนื่องที่ความเร็ว 300 รอบต่อนาที เป็นเวลา 1 ชั่วโมง โดยใช้เครื่องกวนแม่เหล็ก หลังจากนั้นปิดฝาบีกเกอร์ด้วยพาราฟิล์ม และเก็บสารละลายผสมที่ได้ในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 4°ซ เป็นเวลา 1 คืนหรือจนกว่าสารละลายใส หลังจากนั้นผสม 1%w/w ของยา doxycycline hyclate ลงในสารละลายผสมที่เย็น และกวนอย่างต่อเนื่องที่ความเร็ว 300 รอบต่อนาที เป็นเวลา 1 ชั่วโมง โดยใช้เครื่องกวนแม่เหล็กจนกว่าสารละลายเป็นเนื้อเดียวกัน (homogenous solution) จึงใช้ 10N โซเดียมไฮดรอกไซด์ (NaOH) ปริมาณเล็กน้อยเพื่อปรับค่า pH เป็น 6.2-7.4(66)

ตารางที่ 3 ส่วนประกอบของเจลก่อตัวเองของยา DH ใน ultrapure water และ PBS pH 7.4

สูตรตำรับ	P407 (%w/w)	DH (% w/w)	ปรับน้ำเป็น 100 (%w/w)	ปรับ PBS pH 7.4 เป็น 100 (%w/w)
D1	16	1	100	-
D2	16	1	-	100

1.2.2 การคัดเลือกชนิดตัวทำละลายของเจลก่อตัวเอง โดยประเมินจากคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ

ศึกษาลักษณะทางกายภาพของสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง ได้แก่ สี ความใส เพื่อให้แน่ใจว่าสูตรตำรับของเจลก่อตัวเองมีลักษณะใส และวัดค่า pH ของแต่ละสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง จากนั้นเลือกชนิดของตัวทำละลายที่เหมาะสมที่สุด เพื่อการเตรียมและการประเมินของเจลก่อตัวเองใน P407 และ P188 ในการศึกษาต่อไป

2. การพัฒนาสูตรตำรับเจลก่อตัวเองของ P407

2.1 การเตรียมระบบเจลก่อตัวเอง

เริ่มจากการละลาย HPMC ในน้ำร้อน ภายใต้การกวนอย่างต่อเนื่องโดยใช้เครื่องกวนแม่เหล็ก และเก็บในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 4°ซ จากนั้นเตรียมสารละลาย P407 และ P188 ตามส่วนประกอบของเจลก่อตัวเองดังตารางที่ 4 โดยละลายในสารละลาย HPMC ที่เย็นโดยใช้เครื่องกวนแม่เหล็ก และเก็บในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 4°ซ เป็นเวลา 24 ชั่วโมง หลังจากนั้นผสม 1%w/w ของยา doxycycline hyclate ลงในสารละลายผสมที่เย็น และกวนอย่างต่อเนื่องโดยใช้เครื่องกวนแม่เหล็กจนกว่าสารละลายเป็นเนื้อเดียวกัน จึงใช้ 10N NaOH ปริมาณเล็กน้อยเพื่อปรับค่า pH ให้อยู่ในช่วง 6.2-7.4(66)

ตารางที่ 4 ส่วนประกอบของเจลก่อตัวเองของยา DH

สูตรตำรับ	P407 (%w/w)	P188 (%w/w)	HPMC (%w/w)	DH (% w/w)	ปรับน้ำเป็น 100 (% w/w)
F1	16	0	0	1	100
F2	16	1	0	1	100
F3	16	2.5	0	1	100
F4	16	5	0	1	100
F5	16	10	0	1	100
F6	16	0	0.2	1	100
F7	16	1	0.2	1	100
F8	16	2.5	0.2	1	100
F9	16	5	0.2	1	100
F10	16	10	0.2	1	100
F11	16	0	0.5	1	100
F12	16	1	0.5	1	100
F13	16	2.5	0.5	1	100
F14	16	5	0.5	1	100
F15	16	10	0.5	1	100

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

2.2 การประเมินคุณสมบัติของระบบเจลก่อตัวเอง

2.2.1 การประเมินอุณหภูมิการเกิดเจล

ประเมินอุณหภูมิการก่อเจลโดยใช้วิธี test-tube inverting method เริ่มจากการเตรียมตัวอย่าง 2 มิลลิลิตร ใส่ลงในหลอดทดลองที่ปิดด้วยพาราฟิล์ม หลังจากนั้นนำหลอดทดลองมาแช่ลงในอ่างน้ำควบคุมอุณหภูมิที่อุณหภูมิห้องประมาณ 25°ซ ซึ่งอุณหภูมิจะค่อยๆเพิ่มสูงขึ้นจนถึง 40°ซ โดยเพิ่มขึ้นทีละ 1°ซ จากนั้นสังเกตการไหลของตัวอย่างในหลอดทดลองด้วยตาเปล่า อุณหภูมิที่ตัวอย่างไม่มีการไหลจะพิจารณาว่าเป็นอุณหภูมิการเกิดเจล(66) โดยทำการศึกษาซ้ำ 3 ครั้ง สูตรตำรับที่มีอุณหภูมิการเกิดเจลอยู่ในช่วง 33-36°ซ(67) จะถูกเลือกสำหรับการศึกษาปริมาณยา การยึดติดเยื่อเมือก การปลดปล่อยยา และความหนืดต่อไป

2.2.2 การวิเคราะห์ปริมาณยา

การหาปริมาณ doxycycline hyclate ในเจลก่อตัวเองดำเนินการตามรายงานก่อนหน้าโดยมีการดัดแปลงเล็กน้อย(68) เริ่มจากการเจือจางครั้งที่ 1 นำตัวอย่าง 1 มิลลิลิตร มาเจือจางโดยใช้เมทานอล (methanol) ในขวดปริมาตร (volumetric flask) ขนาด 100 มิลลิลิตร และเขย่าอย่างต่อเนื่อง จากนั้นนำตัวอย่าง 5 มิลลิลิตรจากการเจือจางครั้งแรกมาเจือจางอีกครั้งโดยใช้เมทานอล ในขวดปริมาตร ขนาด 25 มิลลิลิตร เขย่าอย่างต่อเนื่องจนสารละลายใส และหาปริมาณยาโดยใช้เครื่องวัดปริมาณแสง (UV spectrophotometer) ที่ความยาวคลื่น 274 นาโนเมตร (nm)

2.2.3 การศึกษาการยึดติดเยื่อเมือก

ศึกษาการยึดติดเยื่อเมือกของเจลก่อตัวเองโดยดำเนินการตามรายงานก่อนหน้า(69) เริ่มจากการนำ semipermeable membrane มาติดไว้ด้านใต้ของขวด และทำการแช่เมมเบรนด้วย 0.1% w/v aqueous mucin solution (Typell, porcine stomach) ปริมาตร 1 มิลลิลิตร เป็นเวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นเท aqueous mucin solution ออก และนำตัวอย่าง 1 มิลลิลิตร วางลงตรงกลางของเมมเบรน และบ่มที่อุณหภูมิ 37°ซ เพื่อสร้างเจล หลังจากนั้นล้าง semipermeable membrane ด้วยน้ำ และเติม simulated salivary fluid (SSF) ที่ pH 6.8 ลงในขวดที่มีเจล และนำไปบ่มใน incubating shaker ด้วยความเร็ว 50 รอบต่อนาที ที่อุณหภูมิ 37 ± 0.5°ซ เป็นเวลา 5 นาที จากนั้นเก็บ SSF ออกด้วยปิเปต (pipette) และนำแผ่นเมมเบรนที่มีเจลออกมาเจือจาง และนำสารละลายมาวิเคราะห์ปริมาณยาโดยใช้ UV spectrophotometer(40) โดยทำการศึกษาซ้ำ 3 ครั้ง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

2.2.4 การวิเคราะห์การปลดปล่อยยา

วิเคราะห์การปลดปล่อยยาโดยใช้วิธีการแพร่ผ่านเยื่อเลือกผ่าน (dialysis membrane method)(70, 71) นำตัวอย่างเจล 1 มิลลิลิตร เติมลงใน dialysis tube (MWCO 12,000-14,000 Da) และนำไปแช่ลงในขวดแก้วที่บรรจุ simulated salivary fluid (pH 6.8) ปริมาตร 100 มิลลิลิตร ภายใต้การกวนอย่างต่อเนื่องที่อุณหภูมิ 37°ซ ความเร็ว 50 รอบต่อนาที เป็นเวลา 24 ชั่วโมง โดยเก็บตัวอย่างที่ถูกปลดปล่อยออกมา ปริมาตร 3 มิลลิลิตร และแทนที่ด้วย simulated salivary fluid (pH 6.8) ปริมาตร 3 มิลลิลิตร เช่นเดียวกัน ในช่วงเวลาที่กำหนด (0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 และ24 ชั่วโมง) จากนั้นตัวอย่างที่เก็บจะนำมาวิเคราะห์หาปริมาณยาโดยใช้ UV spectrophotometer ความยาวคลื่น 274 นาโนเมตร(51) โดยทำการศึกษาซ้ำ 3 ครั้ง

2.2.5 การศึกษาความหนืด

วิเคราะห์ความหนืดของเจลก่อตัวเองโดยใช้ HAAKE MARS Modular Advanced Rheometer System, Germany(46, 47) ซึ่งจะวัดความหนืดของตัวอย่างที่ 2 อุณหภูมิ ได้แก่ 25°ซ หรืออุณหภูมิห้อง และ 37°ซ หรืออุณหภูมิร่างกาย โดยการนำตัวอย่าง 6 มิลลิลิตร เทลงบน lower plate (P 60 1°/Ti) และทำการวัดโดยใช้ rotor (C 60 1°/Ti) เป็นเวลา 5 นาที ที่อุณหภูมิ 25°ซ และ 37°ซ โดยศึกษาซ้ำ 3 ครั้ง จากนั้นนำมาหาค่าความหนืด (η) ของเจลก่อตัวเองที่ได้โดยทำการศึกษาซ้ำ 3 ครั้ง(21)

2.2.6 การศึกษาความคงตัว

นำสูตรตำรับเจลก่อตัวเองเติมลงในขวด และห่อรอบๆขวดด้วยอลูมิเนียมฟอล์ยเพื่อป้องกันแสง โดยจะเก็บรักษาไว้ที่อุณหภูมิที่แตกต่างกัน 3 อุณหภูมิ ได้แก่ 4, 25 และ 40°ซ จากนั้นนำมาศึกษาลักษณะทางกายภาพ (สี ความใส และการตกตะกอน) ค่า pH และปริมาณยาของแต่ละสูตรตำรับ ที่เวลา 0, 1, 2 และ 4 สัปดาห์ เพื่อศึกษาการคงตัวของสูตรตำรับเจลก่อตัวเองที่พัฒนาขึ้น

3. การวิเคราะห์ทางสถิติ

การวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้วิธีวิเคราะห์คือ Paired samples t-test ซึ่งตัวอย่างที่ใช้ทดสอบในการวิจัยนี้ทำซ้ำ 3 ตัวอย่าง (n=3) สำหรับทุกการศึกษา และนำเสนอเป็นค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Mean ± SD) และ $p < 0.05$ จะพิจารณาความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 4
ผลการทดลองและอภิปรายผลการทดลอง

1. ผลการศึกษาก่อนการตั้งสูตรตำรับเจลก่อตัวเองจาก P407

1.1 การศึกษาและการคัดเลือกความเข้มข้นของเจลก่อตัวเองจาก P407 โดยการประเมินอุณหภูมิการเกิดเจล 2 วิธี

1.1.1 การพลิกคว่ำหลอดทดลอง (test-tube inverting method)

จากการศึกษาอุณหภูมิการเกิดเจลของสูตรตำรับเจลก่อตัวเองจาก P407 โดยใช้วิธี test-tube inverting method พบว่าสูตรตำรับที่มีความเข้มข้นของ P407 ร้อยละ 15, 16 และ 17 แสดงอุณหภูมิการเกิดเจลหรืออุณหภูมิ ณ จุดที่ตัวอย่างหยุดไหลที่ 35, 32 และ 30°ซ ตามลำดับ และสูตรตำรับที่มีความเข้มข้นของ P407 ร้อยละ 18, 19 และ 20 มีอุณหภูมิการก่อเจลน้อยกว่า 30°ซ

1.1.2 วิธีการกวนโดยใช้แท่งแม่เหล็ก (magnetic bar method)

จากการศึกษาอุณหภูมิการเกิดเจลของสูตรตำรับเจลก่อตัวเองจาก P407 โดยใช้วิธี magnetic bar method พบว่าสูตรตำรับที่มีความเข้มข้นของ P407 ร้อยละ 15, 16 และ 17 มีอุณหภูมิการเกิดเจลสูงกว่า 40°ซ ส่วนสูตรตำรับที่มีความเข้มข้นของ P407 ร้อยละ 18, 19 และ 20 มีอุณหภูมิการเกิดเจลของที่อุณหภูมิห้อง (25°ซ) ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ผลการศึกษาอุณหภูมิการก่อเจลของเจลก่อตัวเองจาก P407

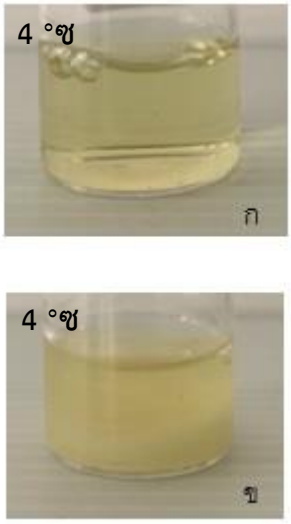
สูตรตำรับ	P407 (%w/w)	อุณหภูมิการเกิดเจล (°ซ) วิธี Test-tube inverting method	อุณหภูมิการเกิดเจล (°ซ) วิธี Magnetic bar method
P1	15	35±0.57	>40±0.50
P2	16	32±0.50	>40±0.57
P3	17	30±0.29	>40±0.57
P4	18	<30±1.00	25±0.57
P5	19	<30±0.57	25±1.15
P6	20	<30±0.57	25±1.00

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

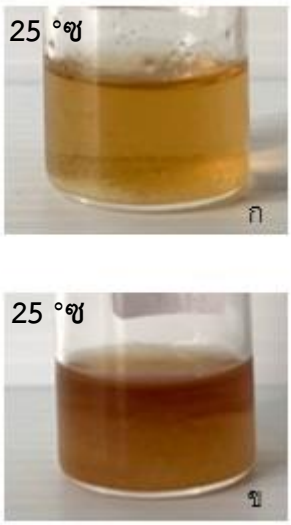
จากผลการศึกษาอุณหภูมิการเกิดเจลโดยเปรียบเทียบวิธีการประเมิน 2 วิธี ได้แก่ วิธี test-tube inverting method และ วิธี magnetic bar method พบว่าทั้งสองวิธีมีอุณหภูมิการเกิดเจลที่แตกต่างกัน โดยวิธี magnetic bar method แสดงอุณหภูมิการเกิดเจลของเจลก่อตัวเองจาก P407 อยู่ในช่วง 25 สำหรับตำรับ P4-P6 และมากกว่า 40°ซ สำหรับตำรับ P1-P3 ซึ่งอาจเป็นเพราะการใช้ hotplate with stirrer ที่ให้ความร้อนจากด้านล่างของขวดใสที่บรรจุตัวอย่างเพียงด้านเดียว จึงอาจเป็นเหตุให้อุณหภูมิ และความร้อนที่เกิดขึ้นไม่ทั่วถึงทุกบริเวณ จึงทำให้สูตรตำรับที่มีความเข้มข้นของ P407 ที่น้อยกว่า (P1-P3) ไม่สามารถก่อเจลได้ในอุณหภูมิที่เหมาะสม ซึ่งแตกต่างจากวิธีการศึกษาอุณหภูมิการเกิดเจลโดยวิธี test-tube inverting method มีอุณหภูมิการเกิดเจลของ P407 ในทุกตำรับ P1-P6 อยู่ในช่วงน้อยกว่า 30-35°ซ ซึ่งเป็นอุณหภูมิที่เหมาะสมต่อการศึกษาอุณหภูมิการเกิดเจล ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับอุณหภูมิบริเวณร่องลึกปริทันต์ (33-36°ซ)(67) และพบว่าสูตรตำรับ P2 หรือสูตรตำรับที่มีความเข้มข้นของ P407 16% มีอุณหภูมิการก่อเจลที่ 32°ซ สามารถนำสูตรตำรับดังกล่าวมาพัฒนาต่อโดยผสมพอลิเมอร์ตัวอื่นๆโดยอาจทำให้อุณหภูมิการเกิดเจลอยู่ในช่วงที่เหมาะสมกับช่องปากได้พอดี จึงถูกคัดเลือกเพื่อนำมาศึกษาต่อไป

1.2 ผลการคัดเลือกชนิดตัวทำละลายของเจลก่อตัวเอง โดยประเมินจากคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ

ผลการศึกษาคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของเจลก่อตัวเองของยา doxycycline hyclate โดยเก็บที่อุณหภูมิ 4 และ 25°ซ เป็นเวลา 24 ชั่วโมง พบว่าชนิดของตัวทำละลายมีผลต่อลักษณะทางเคมีกายภาพที่แตกต่างกัน พบว่าที่อุณหภูมิ 4°ซ สูตรตำรับเจลก่อตัวเองของยา doxycycline hyclate ที่ใช้ PBS pH 7.4 เป็นตัวทำละลาย มีลักษณะตำรับเป็นสารละลายสีเหลืองขุ่น และตกตะกอนเมื่อเวลาผ่านไป 24 ชั่วโมง ซึ่งแตกต่างจากสูตรตำรับเจลก่อตัวเองของยาด็อกซีไซคลิน ไฮเคลตที่ใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย พบว่าที่อุณหภูมิ 4°ซ ลักษณะของสารละลายเป็นสีเหลืองใส และไม่ตกตะกอนเมื่อเวลาผ่านไป 24 ชั่วโมง (ดังรูปที่ 8) นอกจากนี้ ยังพบว่าสูตรตำรับเจลก่อตัวเองของยา doxycycline hyclate ในตัวทำละลายทั้งสองชนิด เกิดการเปลี่ยนแปลงลักษณะทางกายภาพ โดยสารละลายเปลี่ยนจากสีเหลืองเป็นสีน้ำตาลเมื่อเก็บที่อุณหภูมิ 25°ซ เป็นเวลา 24 ชั่วโมง (ดังรูปที่ 9) แสดงว่าสูตรตำรับไม่คงตัวที่อุณหภูมิ 25°ซ จากการศึกษานี้จึงเลือกใช้น้ำเป็นตัวทำละลายในการพัฒนาสูตรตำรับเจลก่อตัวเองต่อไป



รูปที่ 8 แสดงลักษณะทางเคมีกายภาพของเจลก่อตัวเองของยา doxycycline hyclate ที่อุณหภูมิ 4° ซ 24 ชั่วโมง (ก) สูตรตำรับเจลก่อตัวเองโดยใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย (ข) สูตรตำรับเจลก่อตัวเองโดยใช้ PBS pH 7.4 เป็นตัวทำละลาย

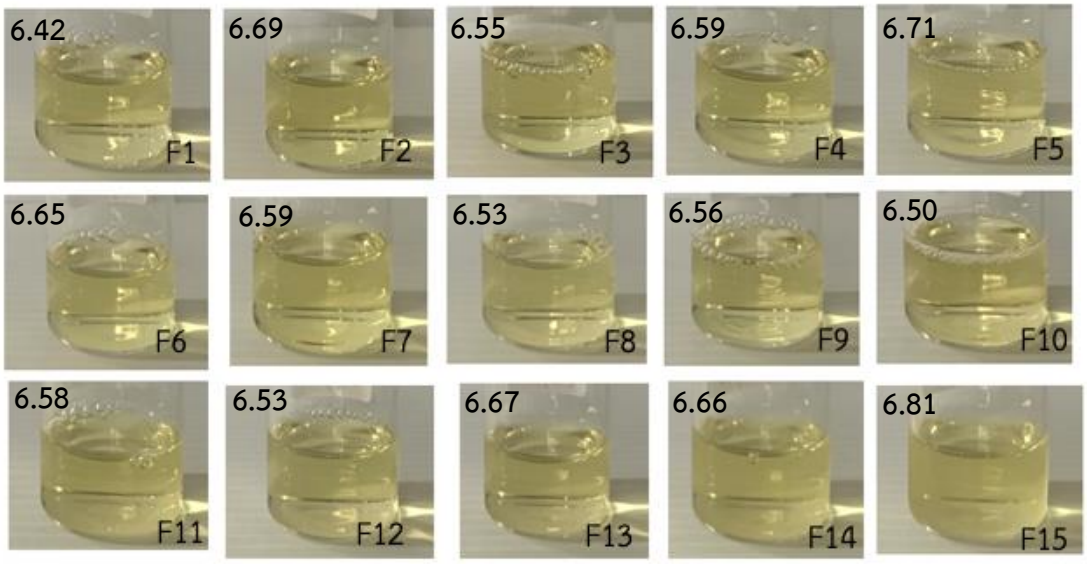


รูปที่ 9 แสดงลักษณะเคมีกายภาพของเจลก่อตัวเองของยา doxycycline hyclate ที่อุณหภูมิ 25°ซ 24 ชั่วโมง (ก) สูตรตำรับเจลก่อตัวเองโดยใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย (ข) สูตรตำรับเจลก่อตัวเองโดยใช้ PBS pH 7.4 เป็นตัวทำละลาย

2. การพัฒนาสูตรตำรับเจลก่อตัวเองของ P407

2.1 ลักษณะทางเคมีและกายภาพของระบบเจลก่อตัวเองที่พัฒนาขึ้น

สูตรตำรับเจลก่อตัวเองถูกเตรียมขึ้นด้วยพอลิเมอร์ 3 ชนิด ได้แก่ P407, P188 และ HPMC (ดังตารางที่ 7) พบว่าสูตรตำรับเจลก่อตัวเองที่พัฒนาขึ้นทั้งหมดมีลักษณะทางกายภาพเป็นสารละลายสีเหลืองใส โดยความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้นของพอลิเมอร์ไม่ส่งผลต่อความใสของสูตรตำรับ (ดังรูปที่ 10) และมีค่า pH ของสูตรตำรับ อยู่ในช่วง 6.45-6.81 ซึ่งเป็นช่วงที่ใกล้กับ pH ของของเหลวในร่องเหงือก (Gingival crevicular fluid; GCF) (ตารางที่ 6) ซึ่งบ่งชี้ว่าสูตรตำรับเจลก่อตัวเองสามารถใช้ในร่องปริทันต์ได้โดยไม่ก่อให้เกิดการระคายเคืองใดๆ และคาดว่ามีความปลอดภัยเมื่อตำรับที่พัฒนาขึ้นสัมผัสกับร่องลึกปริทันต์ ซึ่งผลการศึกษาเหล่านี้ยังสอดคล้องกับการศึกษาของ Garala และคณะ ในปี พ.ศ. 2559(66) ได้รายงานว่าสูตรเจลก่อตัวเองมีช่วง pH อยู่ระหว่าง 6.2-7.4 ซึ่งสามารถใช้ในช่องปากได้โดยไม่เกิดการระคายเคือง



รูปที่ 10 แสดงลักษณะทางเคมีกายภาพของสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง F1-F15

ตารางที่ 6 ลักษณะทางเคมีกายภาพ (สี, ความใส, การตกตะกอน และค่า pH) ของสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง

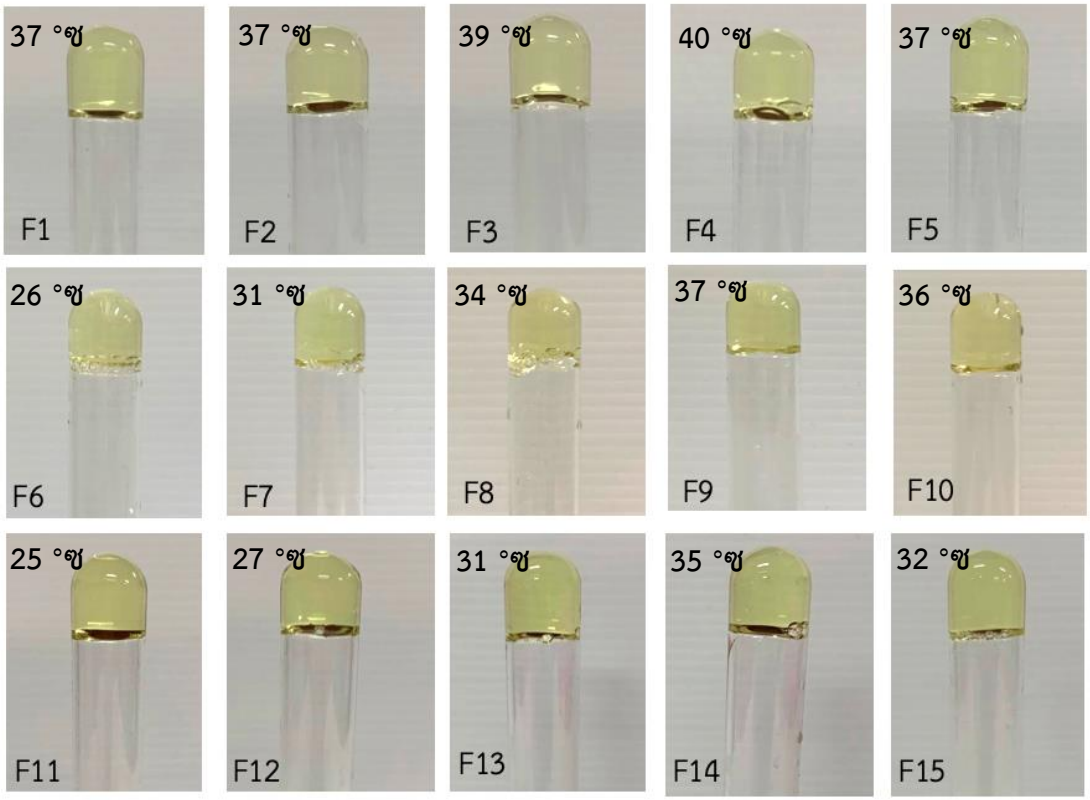
สูตรตำรับ	สี	ความใส	การตกตะกอน	ค่า pH
F1	เหลือง	ใส	-	6.42
F2	เหลือง	ใส	-	6.69
F3	เหลือง	ใส	-	6.55
F4	เหลือง	ใส	-	6.59
F5	เหลือง	ใส	-	6.71
F6	เหลือง	ใส	-	6.65
F7	เหลือง	ใส	-	6.59
F8	เหลือง	ใส	-	6.53
F9	เหลือง	ใส	-	6.56
F10	เหลือง	ใส	-	6.50
F11	เหลือง	ใส	-	6.58
F12	เหลือง	ใส	-	6.53
F13	เหลือง	ใส	-	6.67
F14	เหลือง	ใส	-	6.66
F15	เหลือง	ใส	-	6.81

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

2.2 อุณหภูมิการเกิดเจลของระบบเจลก่อตัวเองที่พัฒนาขึ้น

จากการศึกษาอุณหภูมิการเกิดเจลของสูตรตำรับที่พัฒนาขึ้น โดยใช้วิธี test-tube inverting method พบว่าอุณหภูมิการเกิดเจลของสูตรตำรับทั้งหมดอยู่ในช่วง 25 ถึง 40°ซ (ตารางที่ 7) รูปที่ 11 แสดงลักษณะการหยุดไหลของสูตรตำรับเจลก่อตัวเองของตำรับ F1-F15 ณ อุณหภูมิการเกิดเจล โดยการคว่ำหลอดทดลอง พบว่าสูตรตำรับที่เหมาะสมต่อการใช้กับบริเวณร่องปริทันต์ คือ สูตรตำรับ F10 และ F14 ซึ่งมีอุณหภูมิการเกิดเจลที่ 36±0.00 และ 35±0.57°ซ ตามลำดับ ซึ่งเป็นอุณหภูมิที่ใกล้เคียงกับอุณหภูมิในช่องปากบริเวณร่องลึกปริทันต์มากที่สุดอยู่ที่ช่วง 33-36°ซ ทำให้เจลก่อตัวเองสามารถคงอยู่ได้ที่บริเวณรอยโรค ถึงแม้ว่าสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง F8 (34±0.57) จะอยู่ในช่วงอุณหภูมิที่เหมาะสมต่อการเกิดเจลในร่องลึกปริทันต์เช่นเดียวกัน แต่จากผลการทดลองวิเคราะห์ปริมาณยา พบว่าปริมาณยาที่วิเคราะห์ได้ต่ำกว่าช่วงที่ยอมรับได้ซึ่งมีค่าน้อยกว่าร้อยละ 90 จึงไม่สามารถนำสูตรตำรับนี้มาพิจารณาในการศึกษาต่อไป (ตารางที่ 7) อุณหภูมิการเปลี่ยนสถานะจากของเหลวไปเป็นเจลของสูตรตำรับมีความผกผันกับความเข้มข้นของ HPMC เนื่องจากการทดลองนี้เมื่อเติมพอลิเมอร์ HPMC ที่มีคุณสมบัติยึดติดเยื่อเมือกลงในสูตรตำรับเจลก่อตัวเองที่พัฒนาขึ้น พบว่าทำให้อุณหภูมิในการเปลี่ยนสถานะลดลง เมื่อเทียบกับสูตรที่ไม่มี HPMC (F1-F5) และเมื่อความเข้มข้นของ HPMC เพิ่มขึ้นพบว่าอุณหภูมิการเกิดเจลของสูตรตำรับจะลดลง นอกจากนี้ในระหว่างกระบวนการทำให้เกิดเจลส่วนของโดเมนที่ไม่ชอบน้ำในโมเลกุลของ P407 จะถูกรวมกลุ่มเพื่อลดพื้นผิวที่ชอบน้ำให้น้อยที่สุด(60) เมื่อความเข้มข้นของ P407 เพิ่มขึ้นจะส่งผลให้อุณหภูมิในการก่อเจลลดต่ำลง และความหนืดของเจลเพิ่มขึ้น(72) และเมื่อเติม P188 ในช่วงความเข้มข้นต่ำทำให้อุณหภูมิการเกิดเจลเพิ่มขึ้นเล็กน้อย โดยเมื่อความเข้มข้นเพิ่มขึ้นเป็น 10% อุณหภูมิการเกิดเจลจะลดลง เนื่องจากเมื่อความเข้นข้นของ P188 เพิ่มขึ้นจะส่งผลให้อุณหภูมิในการก่อเจลเพิ่มขึ้นเช่นกัน (72) นอกจากนี้ยังพบว่าการเติม HPMC ในสูตรตำรับเจลก่อตัวเองทำให้อุณหภูมิการเกิดเจลที่ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับอุณหภูมิที่มี P407 และ/หรือ P188 (F1-F5) ในการศึกษาก่อนหน้าของ Ravi Sheshala และคณะในปี 2018(51) พบว่า HPMC มีคุณสมบัติช่วยเพิ่มการยึดเกาะ เพิ่มความหนืด และช่วยยืดระยะการปลดปล่อยยาให้นานขึ้น นอกจากนี้ การเกิดเจลก่อตัวเองที่มีการใช้โคพอลิเมอร์ที่มีความแตกต่างกัน อาจไปมีผลกระทบต่อการรวมตัวหรือการจัดเรียงตัวกันของไมเซลล์ (micelles) ใน poloxamer และโดเมนที่ไม่ชอบน้ำ (PPO) ของพอลิเมอร์(51) ทำให้สามารถทนน้ำและคงอยู่ที่บริเวณรอยโรคได้(69)

จากสูตรตำรับเจลก่อตัวเองที่พัฒนาขึ้นทั้งหมด F10 และ F14 สามารถสร้างเจลสำเร็จในช่วงอุณหภูมิที่เหมาะสม จึงสามารถเปลี่ยนสถานะจากของเหลวไปเป็นเจลได้ทันทีเมื่อนำส่งเข้าไปยังร่องลึกปริทันต์



รูปที่ **11** แสดงลักษณะของเจลก่อตัวเอง F1-F15 ณ อุณหภูมิการเกิดเจล

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 7 ผลการศึกษาอุณหภูมิการเกิดเจล และปริมาณยาของสูตรตำรับเจลก่อตัวเองของยา doxycycline hyclate (ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, n=3)

สูตรตำรับ	P407 (%w/w)	P188 (%w/w)	HPMC (%w/w)	DH (%w/w)	อุณหภูมิการเกิดเจล (°ซ)	ปริมาณยา (%)
F1	16	0	0	1	37±0.57	57.77±0.02
F2	16	1	0	1	37±0.57	84.02±0.10
F3	16	2.5	0	1	39±1.00	62.40±0.02
F4	16	5	0	1	40±0.57	74.34±0.02
F5	16	10	0	1	37±0.57	73.34±0.02
F6	16	0	0.2	1	26±1.00	71.77±0.05
F7	16	1	0.2	1	31±0.57	93.99±0.10
F8	16	2.5	0.2	1	34±0.57	80.70±0.04
F9	16	5	0.2	1	37±1.15	80.03±0.05
F10	16	10	0.2	1	36±0.00	91.94±0.07
F11	16	0	0.5	1	25±0.57	94.73±0.04
F12	16	1	0.5	1	27±1.15	96.44±0.02
F13	16	2.5	0.5	1	31±1.00	95.76±0.02
F14	16	5	0.5	1	35±0.57	95.24±0.04
F15	16	10	0.5	1	32±1.00	95.07±0.04

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

2.3 ปริมาณยาในระบบเจลก่อตัวเองที่พัฒนาขึ้น

จากการวิเคราะห์ปริมาณยา doxycycline hyclate ในเจลก่อตัวเองที่พัฒนาขึ้น โดยใช้เครื่อง UV spectrophotometer (ตารางที่ 7) มีข้อสังเกตว่าสูตรตำรับเจลก่อตัวเองของยา doxycycline hyclate ที่มีส่วนผสมของ HPMC ร้อยละ 0.5 (F10-F15) มีปริมาณยาอยู่ในช่วงที่ยอมรับได้ซึ่งมีค่ามากกว่าร้อยละ 90 โดยเฉพาะสูตรตำรับ F10 และ F14 ที่มีทั้งปริมาณยาและ

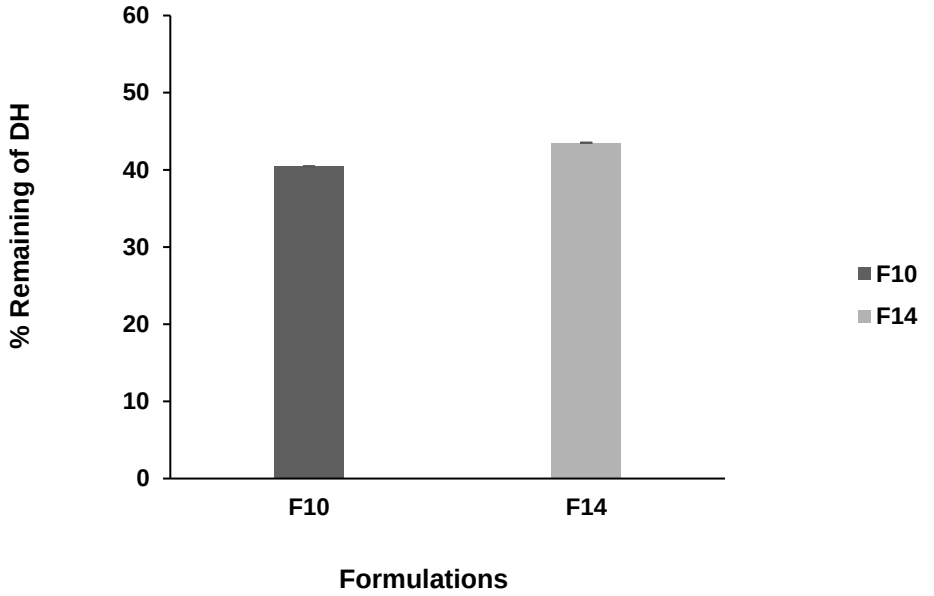
อุณหภูมิการก่อเจลที่เหมาะสมต่อการเป็นระบบนำส่งยาแบบเฉพาะที่บริเวณร่องปริทันต์ ผลการทดสอบนี้สอดคล้องกับงานวิจัยก่อนหน้าของ Reza Ghadermazi และคณะในปี 2019(73) กล่าวว่าปริมาณยาที่สูญเสียน้อยลงในสูตรที่มีความเข้มข้นของ HPMC เพิ่มสูงขึ้น เนื่องจาก HPMC จะทำหน้าที่เหมือนฟิล์มที่จะช่วยกักเก็บสารสำคัญ ทำให้ช่วยการชะลอการปลดปล่อยตัวยาออกมาได้ นอกจากนี้ กัมปนาท หวลบุตา และคณะในปี 2017 (34) ได้แนะนำว่า HPMC เป็นสารช่วยยึดเกาะและสารเพิ่มความคงตัวในตำรับเจลได้ โดยความเข้มข้นที่เหมาะสมจะอยู่ในช่วง 0.45-1.0% ดังนั้นจึงเลือกสูตรตำรับ F10 และ F14 สำหรับการศึกษาต่อไป

2.4 คุณสมบัติการยึดติดเยื่อเมือกของระบบเจลก่อตัวเองที่พัฒนาขึ้น

คุณสมบัติการยึดติดเยื่อเมือกของสูตรตำรับเจลก่อตัวเองเป็นคุณสมบัติที่สำคัญส่งผลต่อประสิทธิภาพของระบบนำส่งเฉพาะที่เพื่อใช้ในร่องปริทันต์ เนื่องจากร่างกายมีการผลิตสารคัดหลั่งหรือน้ำลายในช่องปากอยู่ตลอดเวลาซึ่งอาจชะสารออกฤทธิ์หรือตัวยาออกไป ทำให้การรักษามีประสิทธิภาพลดลง ดังนั้นสูตรตำรับเจลก่อตัวเองที่พัฒนาขึ้นควรมีคุณสมบัติการยึดติดเยื่อเมือกเพื่อยืดระยะเวลาการคงอยู่ของสูตรตำรับในบริเวณรอยโรค(74) ในการศึกษานี้ได้คัดเลือกสูตรตำรับ F10 (16%w/w P407, 10%w/w P188 และ 0.2%w/w HPMC) และสูตรตำรับ F14 (16%w/w 407, 5%w/w P188 และ 0.5%w/w HPMC) เพื่อนำมาศึกษาคุณสมบัติการยึดติดเยื่อเมือกโดยวิเคราะห์ปริมาณของยาที่สามารถคงอยู่บน semipermeable membrane ที่ผ่านการเคลือบด้วย mucin หลังจากบ่มที่อุณหภูมิ 37 ± 1°ซ เป็นเวลา 5 นาที

พบว่าสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง F14 สามารถคงปริมาณยาอยู่บน semipermeable membrane ได้ร้อยละ 43.51±0.003 ซึ่งมากกว่าสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง F10 ที่มีปริมาณยาคงเหลือบน semipermeable membrane ร้อยละ 40.43±0.004 (p<0.05) เป็นไปตามการรายงานก่อนหน้าของ Soe และคณะ ในปี 2020(69) พบคุณสมบัติการยึดติดเยื่อเมือกในสูตรตำรับเจลก่อตัวเองของการรวมกันของยา asiaticoside/cyclodetrin complex จากการทดลองแสดงปริมาณยาคงเหลืออยู่ในช่วง ร้อยละ 44.88-49.59 บ่งชี้ถึงคุณสมบัติการยึดติดเยื่อเมือกได้ดีเยี่ยม รูปที่ 12 แสดงร้อยละของปริมาณยา doxycycline hyclate จากสูตรตำรับเจล F10 และ F14 ที่คงอยู่บน semipermeable membrane ในการศึกษานี้ความเข้มข้นของ P407 ในสูตรตำรับเจลก่อตัวเองคงที่ทั้งหมด แต่ความเข้มข้นของ P188 และ HPMC แปรผัน ซึ่งสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง F14 มีความเข้มข้นของ HPMC มากกว่า และพบว่าการยึดติดเยื่อเมือกสูงสุด ถึงแม้ว่าความเข้มข้นของ P188 ในสูตรตำรับ F14 (5%w/w) น้อยกว่าสูตรตำรับ F10 (10%w/w) แต่ความเข้มข้นที่แตกต่างกันนี้ไม่ส่งผลให้คุณสมบัติการยึดติดเยื่อเมือกลดลงตาม มีการรายงานก่อนหน้าของ Baloglu และคณะ ในปี 2011(47) กล่าวว่าในการเตรียมสูตรตำรับด้วยส่วนผสม P407 และ P188 มีคุณสมบัติช่วยเพิ่มการดูด

ซึมทำให้ป้องกันการเคลื่อนตัวของสูตรตำรับจากเนื้อเยื่อ และ HPMC มีคุณสมบัติหลากหลายในการส่งเสริมการยึดติดของเยื่อเมือก ซึ่งจะเพิ่มระยะเวลาการยึดติดหรือสัมผัสของตัวยากับเยื่อเมือกภายในช่องปาก (oral mucosa) จากการศึกษานี้เป็นไปตามการรายงานของ Patlolla และคณะ ในปี 2020(75) พบว่า 0.5%w/w HPMC มีการยึดติดสูง โดยทั่วไปการมีคุณสมบัติยึดติดที่มากจะเพิ่มความเหนียวของสูตรตำรับด้วยเช่นกัน ซึ่งแสดงถึงความสามารถในการคงโครงสร้าง และทนต่อการเคลื่อนไหวทางกลภายในช่องปากได้ ซึ่งเหตุนี้เองส่งผลต่อประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์และอาจเป็นประโยชน์ต่อสภาวะโรคเกี่ยวกับเนื้อเยื่อได้หลากหลาย ดังนั้นจากการศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่าความเข้มข้นของ HPMC ที่เหมาะสมส่งผลต่อการยึดติดเยื่อเมือกของสูตรตำรับผสม



รูปที่ 12 แสดงร้อยละของยา doxycycline hyclate ที่คงอยู่บน semipermeable membrane ที่ถูกเคลือบด้วย mucin

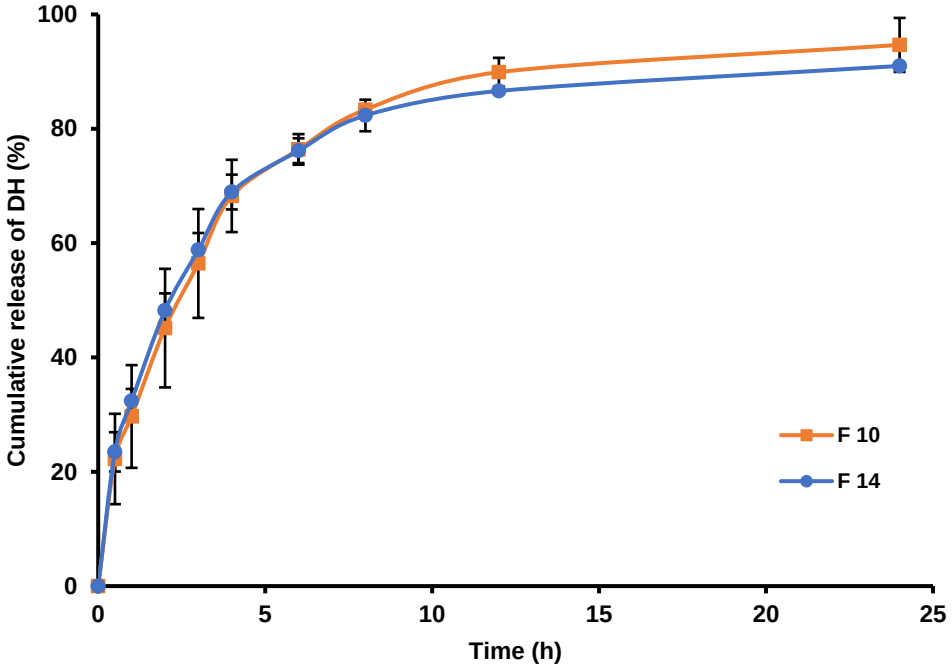
2.5 การปลดปล่อยตัวยาของระบบเจลก่อตัวเองที่พัฒนาขึ้น

ลักษณะการปลดปล่อยตัวยาของสูตรตำรับเจลก่อตัวเองเป็นอีกคุณสมบัติหนึ่งที่จำเป็นต้องศึกษาในการพัฒนาระบบนำส่งเฉพาะที่เพื่อรักษาโรคปริทันต์อักเสบ รูปที่ 13 แสดงลักษณะการปลดปล่อยตัวยา doxycycline hyclate ของสูตรตำรับ F10 และ F14 ทดสอบโดยวิธี dialysis membrane นาน 24 ชั่วโมง ใน simulated salivary fluid (pH 6.8) เพื่อจำลองสภาพแวดล้อมของโรคปริทันต์อักเสบ พบว่าสูตรตำรับเจลก่อตัวเองทั้ง F10 และ F14 สามารถควบคุมการ

ปลดปล่อยยา doxycycline hyclate อย่างต่อเนื่องตลอด 24 ชั่วโมง โดยแสดงให้เห็นว่าปริมาณยาที่สูงในช่วงแรกประมาณ 50% ถูกปล่อยออกมาจาก F10 และ F14 ภายใน 5 ชั่วโมง และเมื่อเวลาผ่านไปพบการปลดปล่อยยาออกจากสูตรตำรับ F10 และ F14 ประมาณ 80% ภายใน 10 ชั่วโมง การรวมกันของ 0.5%w/w HPMC ที่ผสมอยู่ในสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง F14 ช่วยลดการปล่อยปล่อยยาได้ช้าลงในช่วง 10-15 ชั่วโมง ดังนั้นจึงพบว่าการปลดปล่อยยาจากระบบเจลก่อตัวเองจะลดลงตามปริมาณความเข้มข้นของพอลิเมอร์ที่เพิ่มขึ้น ซึ่งอาจเกิดจากการเรียงตัวกันทางกายภาพของพอลิเมอร์และการเชื่อมพันธะทางเคมีที่ทำให้สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาของยาได้ ซึ่งสอดคล้องการรายงานก่อนหน้านี้ว่าการเพิ่มขึ้นของความเข้มข้นของพอลิเมอร์อาจลดการปลดปล่อยแบบระเบิด (burst release)(76) ผลลัพธ์นี้มาจากคุณสมบัติการเพิ่มความหนืด และการควบคุมการปลดปล่อยยาของ HPMC ที่สอดคล้องกับการรายงานก่อนหน้านี้(77) นอกจากนี้จากการศึกษาของ Ravi Sheshala และคณะในปี 2018 (51) รายงานว่า HPMC สามารถทำหน้าที่เป็นพอลิเมอร์ที่ควบคุมการปลดปล่อยได้อย่างช้าๆ เพื่อช่วยให้ตัวยามีช่วงเวลาการออกฤทธิ์ยาวนานขึ้น เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของ HPMC จะทำให้ค่าคงที่จลนศาสตร์ลดลง จึงทำให้ลดอัตราการปลดปล่อยยาจากเมทริกซ์ของ HPMC ได้ เช่นเดียวกันกับงานวิจัยก่อนหน้านี้ของ Maja Radivojša และคณะในปี 2013(78) กล่าวว่า เมื่อเวลาผ่านไป 24 ชั่วโมง สูตรตำรับที่มีส่วนผสมของ P407 P188 และ HPMC ใช้เวลาในการปลดปล่อยยาสมบูรณ์ระยะเวลา 9 วันและใช้เวลาในการละลายเจลนาน 18 วัน

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้พบว่าอัตราการปลดปล่อยตัวยาของสูตรตำรับ F10 และ F14 มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ชี้ให้เห็นว่าความแตกต่างของปริมาณ HPMC (0.2 และ 0.5%โดยน้ำหนัก) ในสูตรตำรับไม่ส่งผลต่อลักษณะการปลดปล่อยตัวยาของสูตรตำรับ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

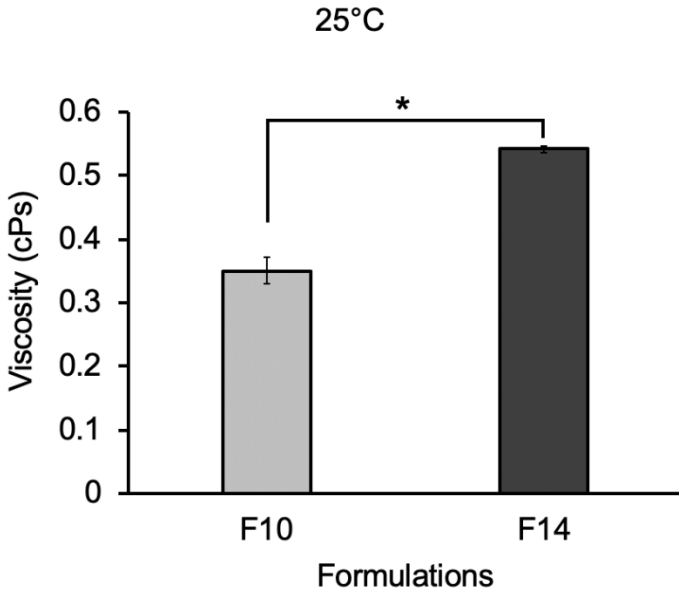


รูปที่ 13 แสดงการปลดปล่อยยา doxycycline hyclate ผ่าน semipermeable membrane (MWCO 12,000 Da) ของสูตรตำรับเจลก่อตัวเองโดย F10 (สีส้ม) และ F14 (สีน้ำเงิน)

2.6 ความหนืดของระบบเจลก่อตัวเองที่พัฒนาขึ้น

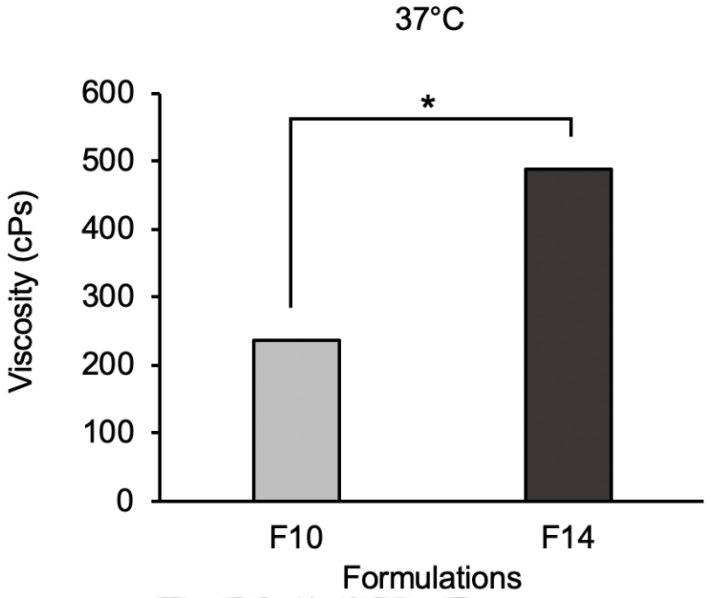
โดยอุดมคติสูตรตำรับเจลก่อตัวเองควรอยู่ในรูปสารละลายในอุณหภูมิห้อง (25°ซ) เพื่อให้ง่ายต่อการฉีดผ่านไปยังบริเวณรอยโรค และหลังจากให้ยาสูตรตำรับเจลก่อตัวเองควรมีความหนืดมากขึ้นเมื่อสัมผัสกับร่างกาย (37°ซ) เพื่อให้สูตรตำรับสามารถยึดติดกับผิวเยื่อเมือกและคงอยู่ได้ที่ร่องลึกปริทันต์เป็นเวลานาน เพื่อให้แน่ใจว่ามีการปลดปล่อยยาได้อย่างต่อเนื่องเพื่อการรักษาโรคปริทันต์อักเสบได้อย่างมีประสิทธิภาพ จึงควรมีการทดสอบความหนืดของสูตรตำรับเจลก่อตัวเองระหว่างอุณหภูมิ 25 และ 37°ซ (79) ด้วย จากผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างความหนืดของเจลก่อตัวเองกับแรงเฉือนที่ให้ โดยใช้เครื่อง HAAKE MARS Modular Advanced Rheometer System, Germany วัดที่อุณหภูมิ 25 และ 37°ซ พบว่าที่อุณหภูมิ 25°ซ สูตรตำรับ F10 และ F14 มีความหนืด 0.35±0.02 และ 0.54±0.005 Pas ตามลำดับ (รูปที่ 14) โดย F14 มีค่าความหนืดมากกว่าสูตรตำรับ F10 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05) (รูปที่ 15) อาจเนื่องจากความเข้มข้นของพอลิเมอร์ที่แตกต่างกัน(80) เมื่ออุณหภูมิสูงขึ้น ความหนืดของทั้ง F10 และ F14 เพิ่มสูงขึ้น โดยพบว่าสูตรตำรับ F14 (0.5%w/w HPMC) มีความหนืดเพิ่มขึ้นกว่าสูตรตำรับ F10 (0.2%w/w HPMC) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05) อาจเนื่องจากความเข้มข้นที่สูงขึ้นของ HPMC ซึ่งผลการศึกษาเหล่านี้

เป็นไปตามการรายงานก่อนหน้านี้ของ Ravi Sheshala และ คณะในปี 2018(51) ดังนั้นจากการศึกษาความหนืดของสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง F10 และ F14 พบว่าเมื่ออุณหภูมิเพิ่มสูงขึ้นเป็น 37° ซ ความหนืดของสูตรตำรับ F10 และ F14 เพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน โดยสูตรตำรับ F14 มีความหนืดเพิ่มขึ้นกว่า F10 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05) ซึ่งเหมาะสมสำหรับเจลที่จะสามารถเข้าไปยังร่องลึกปริทันต์ และคงอยู่บริเวณรอยโรคได้นาน และความหนืดที่เพิ่มขึ้นนี้อาจเป็นปัจจัยที่ส่งผลต่อคุณสมบัติการยึดติดเยื่อเมือกของตำรับเจลที่พัฒนาขึ้นได้



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

รูปที่ 14 แสดงผลการศึกษาความหนืดของสูตรตำรับเจลก่อตัวเองที่อุณหภูมิ 25°C โดย F10 (สีน้ำเงิน) และ F14 (สีแดง)



รูปที่ 15 แสดงผลการศึกษาความหนืดของสูตรตำรับเจลก่อตัวเองที่อุณหภูมิ 37°C โดย F10 (สีน้ำเงิน) และ F14 (สีแดง)

2.7 ความคงตัวของระบบเจลก่อตัวเองที่พัฒนาขึ้น

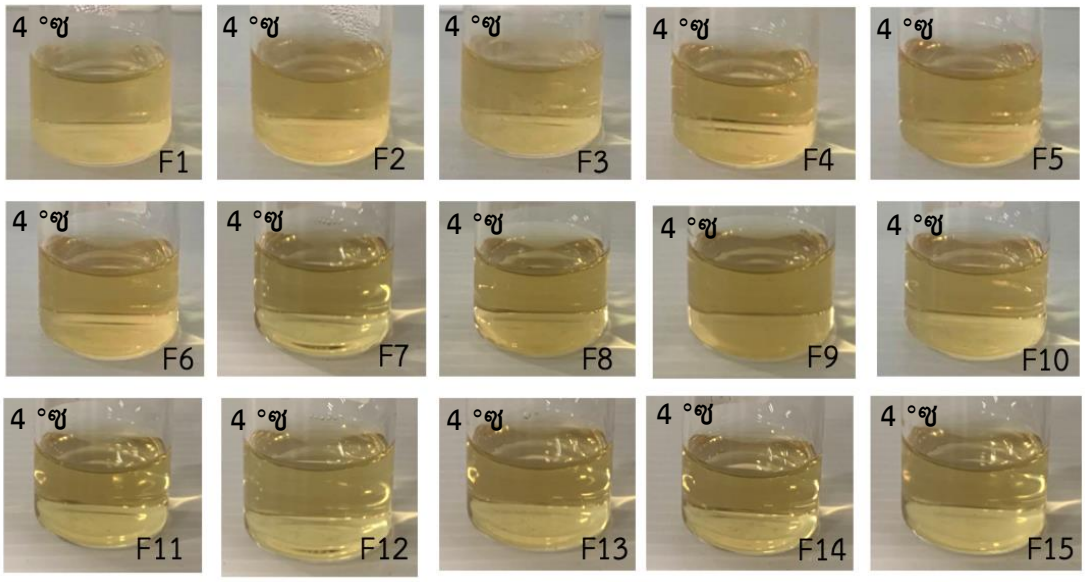
จากการเก็บสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง และห่อด้วยอลูมิเนียมฟอล์ยเพื่อป้องกันแสง ไว้ที่อุณหภูมิที่ 4, 25 และ 40°ซ และศึกษาลักษณะทางกายภาพ (สี ความใส และการตกตะกอน) ค่า pH ของแต่ละสูตรตำรับที่เวลา 0, 1, 2 และ 4 สัปดาห์ พบว่าทุกสูตรตำรับที่เก็บที่อุณหภูมิ 4°ซ เป็นเวลา 1 สัปดาห์ แสดงลักษณะทางกายภาพเปลี่ยนแปลงไปโดยสีของสูตรตำรับเจลก่อตัวเองเปลี่ยนจากสีเหลืองอ่อนเป็นสีเหลืองเข้มขึ้นเล็กน้อย ไม่มีตะกอน (รูปที่ 16) และเมื่อเวลาผ่านไป 2 และ 4 สัปดาห์ สูตรตำรับมีสีเหลืองเข้มขึ้นไปจนถึงสีเหลืองอมน้ำตาล ไม่มีตะกอน (ดังรูปที่ 19 และ 20 ตามลำดับ) เมื่อสังเกตสูตรตำรับที่เก็บที่อุณหภูมิ 25°ซ เป็นเวลา 1 สัปดาห์ พบว่าสูตรตำรับทั้งหมดเกิดการเปลี่ยนสีจากสีเหลืองเป็นสีน้ำตาลเข้ม ไม่มีตะกอน (รูปที่ 17) ซึ่งปรากฏเช่นเดียวกับสูตรตำรับที่เก็บที่อุณหภูมิ 40°ซ เป็นเวลา 1 สัปดาห์ (รูปที่ 18) จากผลของลักษณะที่ปรากฏแสดงให้เห็นว่าสูตรตำรับเจลก่อตัวเองที่พัฒนาขึ้นควรเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4°ซ ซึ่งแสดงลักษณะทางกายภาพเหมาะสมที่สุด ดังนั้นการผลิตสูตรตำรับเจลก่อตัวเองที่เตรียมขึ้นใหม่ หรือเตรียมภายในวันอาจเป็นเทคนิคที่เหมาะสมในการเตรียมระบบเจลก่อตัวเองสำหรับยาตัวนี้(21) ค่า pH ของสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง F1-F15 หลังเก็บรักษาที่อุณหภูมิต่างๆเป็นเวลา 4 สัปดาห์ แสดงในตารางที่ 8 พบว่าค่า pH ของสูตรตำรับที่เก็บรักษาที่อุณหภูมิทั้ง 25 และ 40°ซ มีค่า pH อยู่ในช่วงระหว่าง 5.48-5.82 และสูตรตำรับทั้งหมดที่เก็บรักษาที่อุณหภูมิ 4°ซ เป็นเวลา 1 2 และ 4 สัปดาห์ ยังคงอยู่ในช่วงระหว่าง 6.2-7.4 ซึ่งสามารถใช้ใน

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

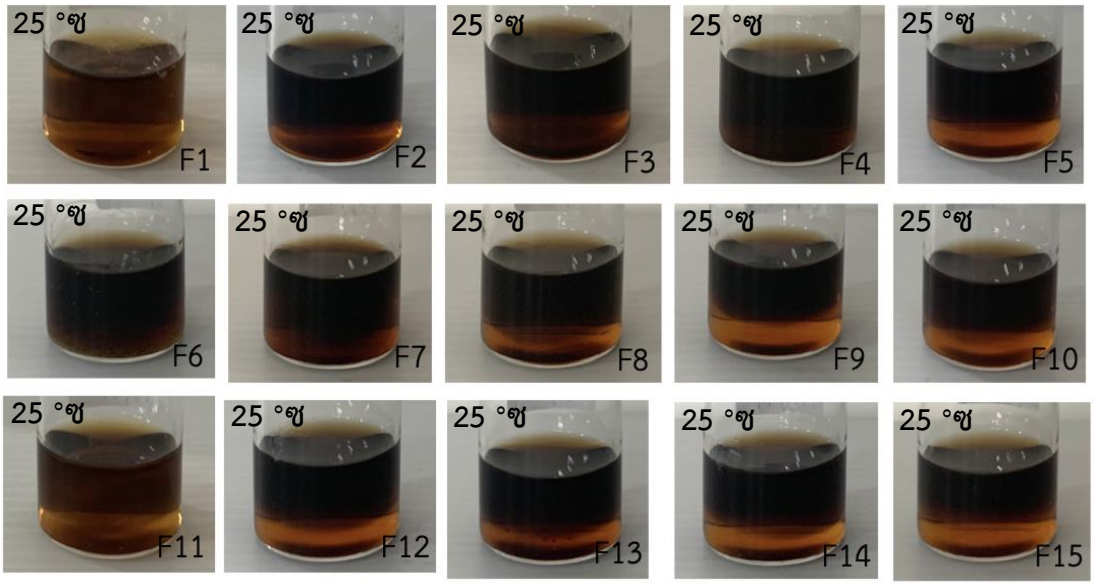
ช่องปากได้ จากผลการศึกษาที่ได้จึงคัดเลือกสูตรตำรับ F10 และ F14 มาศึกษาความคงตัวของยาจากการหาปริมาณยาในสูตรตำรับเจลก่อตัวเองที่ 24 ชั่วโมง และ 1 สัปดาห์ ณ อุณหภูมิที่ 4, 25 และ 40°ซ (ดังตารางที่ 9) พบว่าสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง F10 และ F14 ที่ 24 ชั่วโมง ณ อุณหภูมิ 4°ซ แสดงปริมาณยา doxycycline hyclate ของสูตรตำรับ F10 และ F14 เท่ากับ ร้อยละ 90.26±0.08 และ 90.06±0.10 ตามลำดับ ณ อุณหภูมิ 25°ซ พบปริมาณยาของสูตรตำรับ F10 และ F14 เท่ากับ ร้อยละ 88.17±0.15 และ 92.56±0.13 ตามลำดับ ณ อุณหภูมิ 40°ซ พบปริมาณยาของสูตรตำรับ F10 และ F14 เท่ากับ ร้อยละ 85.56±0.16 และ 89.94±0.10 ตามลำดับ เมื่อเวลาผ่านไป 1 สัปดาห์ ณ อุณหภูมิ 4°ซ พบปริมาณยาของสูตรตำรับ F10 และ F14 เท่ากับ ร้อยละ 75.09±0.06 และ 71.87±0.04 ตามลำดับ ณ อุณหภูมิ 25°ซ พบปริมาณยาของสูตรตำรับ F10 และ F14 เท่ากับ ร้อยละ 74.17±0.06 และ 73.86±0.15 ตามลำดับ ณ อุณหภูมิ 40°ซ พบปริมาณยาของสูตรตำรับ F10 และ F14 เท่ากับ ร้อยละ 71.97±0.17 และ 53.90±0.55 ตามลำดับ จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าตำรับเจลก่อตัวเองของยา doxycycline hyclate ควรเตรียมแบบยาเตรียมเฉพาะคราว (extemporaneous preparation) โดยมีข้อจำกัดคือใช้ผลิตภัณฑ์ภายในเวลา 24 ชั่วโมง และเก็บรักษาไว้ที่อุณหภูมิ 4°ซ

นอกจากนี้การศึกษาก่อนหน้าของ Ana carolina kogawa และคณะในปี 2014(81) พบวิธีเพิ่มความคงตัวของยา doxycycline hyclate ต่อแสงโดยการเพิ่ม β-cyclodextrin เข้าไปในโครงสร้างของยา doxycycline hyclate การเสื่อมสลายของตัวยาลดลง และเปอร์เซ็นการฟื้นตัวของยาเพิ่มขึ้นกว่ายา doxycycline hyclate ที่ไม่มีการใส่ β-cyclodextrin

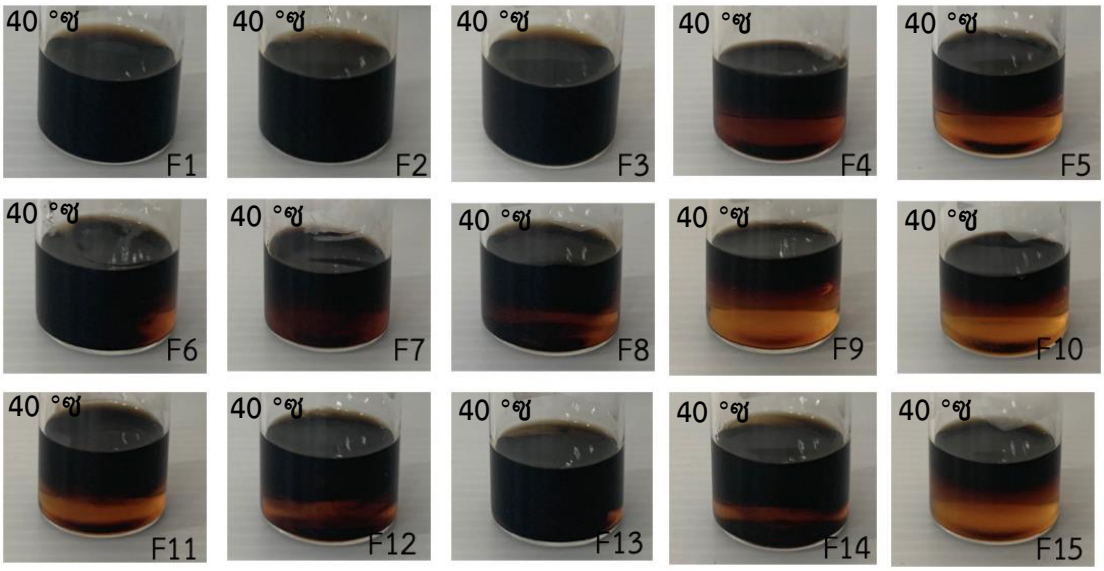
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



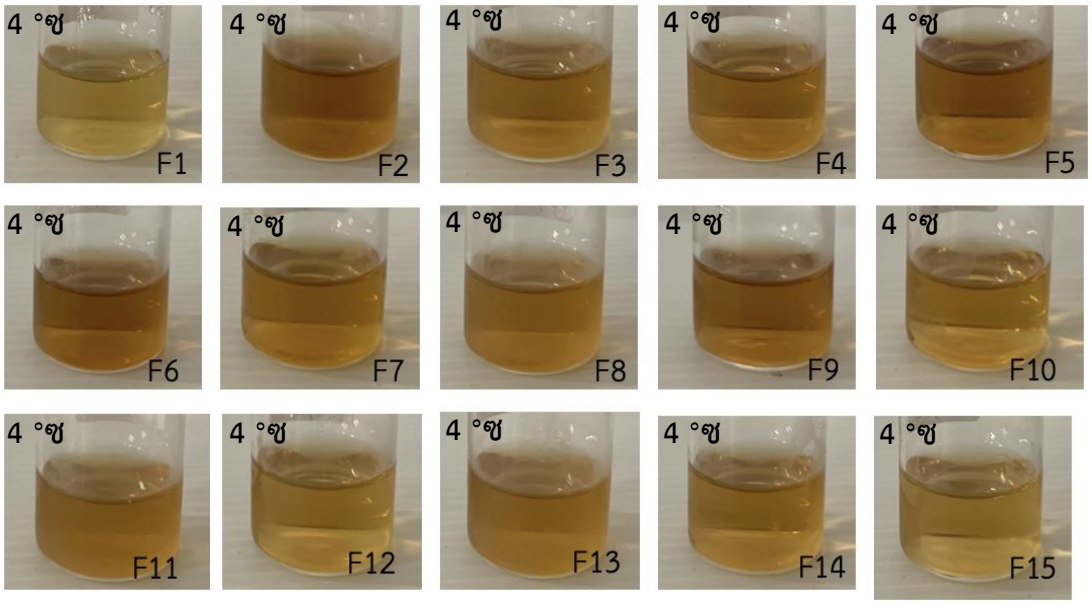
รูปที่ 16 แสดงลักษณะทางเคมีกายภาพของสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง F1-F15
ที่เก็บที่อุณหภูมิ 4°ซ เป็นเวลา 1 สัปดาห์



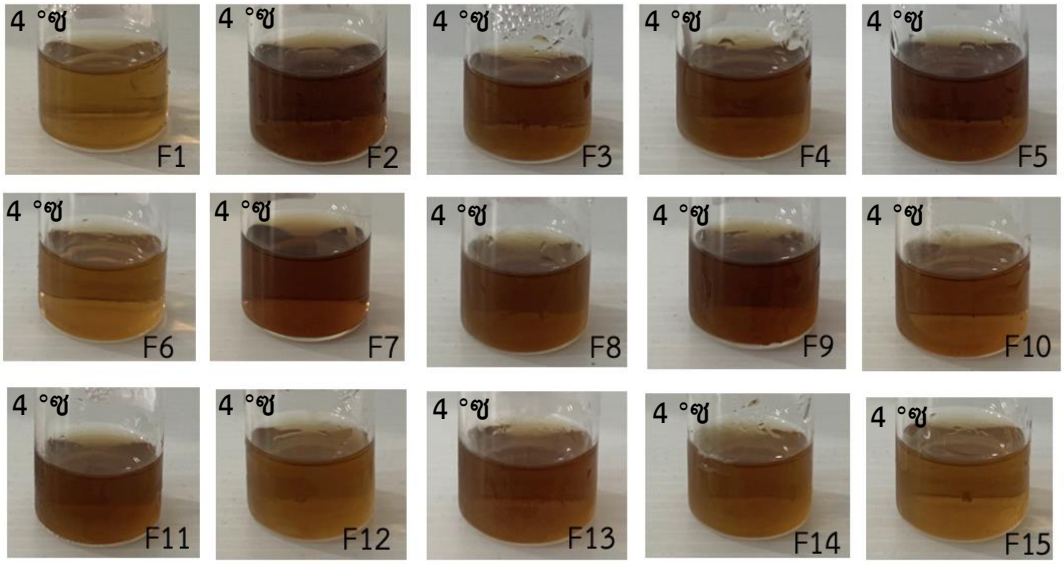
รูปที่ 17 แสดงลักษณะทางเคมีกายภาพของสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง F1-F15
ที่เก็บที่อุณหภูมิ 25°ซ เป็นเวลา 1 สัปดาห์



รูปที่ 18 แสดงลักษณะทางเคมีกายภาพของสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง F1-F15
ที่เก็บที่อุณหภูมิ 40°ซ เป็นเวลา 1 สัปดาห์



รูปที่ 19 แสดงลักษณะทางเคมีกายภาพของสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง F1-F15
ที่เก็บที่อุณหภูมิ 4°ซ เป็นเวลา 2 สัปดาห์



รูปที่ 20 แสดงลักษณะทางเคมีกายภาพของสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง F1-F15
ที่เก็บที่อุณหภูมิ 4°ซ เป็นเวลา 4 สัปดาห์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 8 ค่า pH ของสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง F1-F15 หลังจากเก็บรักษาไว้ที่อุณหภูมิ 4°ซ 25°ซ และ 40°ซ เป็นเวลา 4 สัปดาห์

สูตรตำรับ	ค่า pH				
	1 สัปดาห์ ที่ 4°ซ	1 สัปดาห์ ที่ 25°ซ	1 สัปดาห์ ที่ 40°ซ	2 สัปดาห์ ที่ 4°ซ	4 สัปดาห์ ที่ 4°ซ
F1	6.67	5.60	5.48	6.77	6.47
F2	6.91	5.63	5.74	6.88	6.48
F3	6.85	5.52	5.61	6.76	6.42
F4	6.86	5.69	5.81	6.77	6.46
F5	6.95	5.82	5.74	6.80	6.51
F6	6.83	5.69	5.60	6.70	6.42
F7	6.78	5.65	5.63	6.71	6.40
F8	6.74	5.61	5.66	6.72	6.37
F9	6.82	5.70	5.71	6.67	6.40
F10	6.78	5.73	5.66	6.57	6.36
F11	6.77	5.58	5.72	6.82	6.56
F12	6.82	5.56	5.61	6.78	6.44
F13	7.03	5.59	5.66	6.83	6.53
F14	6.92	5.73	5.69	6.84	6.51
F15	6.90	5.77	5.70	6.82	6.64

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางที่ 9 ปริมาณยาในสูตรตำรับเจลก่อตัวเอง F10 และ F14 เมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 4, 25 และ 40° ซ นาน 24 ชั่วโมง และ 1 สัปดาห์

สูตรตำรับ	ปริมาณยา					
	24 ชั่วโมง 4°ซ	24 ชั่วโมง 25°ซ	24 ชั่วโมง 40°ซ	1 สัปดาห์ ที่ 4°ซ	1 สัปดาห์ ที่ 25°ซ	1 สัปดาห์ ที่ 40°ซ
F10	90.26±0.08	88.17±0.15	85.56±0.16	75.09±0.06	74.17±0.06	71.97±0.17
F14	90.06±0.10	92.56±0.13	89.94±0.10	71.87±0.04	73.86±0.15	53.90±0.55

จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าเจลก่อตัวเองของยา doxycycline hyclate ของสูตรตำรับ F14 (16%w/w P407, 5%w/w P188 และ 0.5%w/w HPMC) พบว่ามีอุณหภูมิการเกิดเจล และค่า pH อยู่ในช่วงที่เหมาะสมโดยสามารถใช้ในช่องปากได้อย่างปลอดภัย สามารถยึดติดเยื่อเมือกได้ดี และแสดงคุณสมบัติการปลดปล่อยยาอย่างช้าๆ นาน 24 ชั่วโมง ซึ่งแตกต่างจากเจลก่อตัวเองที่มีอยู่ในตลาด เช่น Atridox® ที่เป็นผลิตภัณฑ์ควบคุมการปลดปล่อยของยาภายใต้เหงือก โดยมีพอลิเมอร์ PLA ร้อยละ 36.7 เป็นส่วนประกอบ ละลายใน 63.3% NMP เพื่อพัฒนาตัวยา doxycycline hyclate ร้อยละ 10 ในรูปของอนุภาคนาโน (nanoparticles) ดังนั้นเมื่อสัมผัสกับของเหลวในช่องปาก สามารถควบคุมการปลดปล่อยได้เป็นระยะเวลาถึง 7 วัน ข้อแตกต่างดังกล่าวอาจเป็นเพราะชนิดของพอลิเมอร์ของการศึกษานี้ซึ่งได้แก่ poloxamer ที่มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ จึงอาจเป็นสาเหตุที่โดนชะล้างได้ง่ายเช่นเดียวกันเมื่อสัมผัสกับของเหลวภายในช่องปาก(82) ทั้งนี้ผลการศึกษาในงานวิจัยนี้เป็นไปตามงานวิจัยก่อนหน้าของ Ravi sheshala และคณะในปี 2018(51) ที่ได้ศึกษาเกี่ยวกับเจลก่อตัวเองของยา moxifloxacin โดยใช้พอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติเปลี่ยนเป็นเจลโดยอุณหภูมิ และมีคุณสมบัติช่วยยึดเกาะเยื่อเมือกเช่นเดียวกัน ได้แก่ P407 P188 HPMC และ Chitosan ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าสูตรตำรับแสดงลักษณะทางกายภาพใส และค่าpH อยู่ในช่วงที่เหมาะสมโดยไม่ก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อช่องปากสำหรับรักษาโรคปริทันต์อักเสบ และพบว่าสูตรตำรับมีความหนืดที่เหมาะสมต่อการนำส่งไปยังร่องลึกปริทันต์ โดยสูตรตำรับ P6 สามารถเปลี่ยนสถานะจากสารละลายไปเป็นเจลได้ในช่วงอุณหภูมิที่เหมาะสม ซึ่ง P6 (21%P407, 2%P188, 0.5%HPMC) แสดงการปลดปล่อยยาอย่างช้าๆ รวมถึงมีคุณสมบัติต้านเชื้อแบคทีเรียได้ ดังนั้นสูตรตำรับดังกล่าวอาจเป็นทางเลือกที่สามารถทดแทนการรักษาโรคปริทันต์อักเสบที่มีอยู่ได้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บทที่ 5
สรุปผลการทดลอง

สูตรตำรับเจลของยา doxycycline hyclate ที่พัฒนาขึ้นโดยมีองค์ประกอบ คือ poloxamer 407 poloxamer 188 และ HPMC สามารถเกิดการก่อตัวเองได้เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิ โดยมีคุณสมบัติการยึดติดเยื่อเมือก ลักษณะทางกายภาพ ค่า pH และความหนืดในช่วงที่ยอมรับได้ โดยแสดงลักษณะทางกายภาพเป็นสารละลายใส ค่า pH ของสูตรตำรับอยู่ในช่วง 6.45-6.81 พบว่าสูตรตำรับ F10 (16%w/w P407, 10%w/w P188 และ 0.2%w/w HPMC) และ F14 (16%w/w P407, 5%w/w P188 และ 0.5% w/w HPMC) สามารถก่อเจลได้สำเร็จที่อุณหภูมิในช่วงที่ใกล้เคียงกับอุณหภูมิในช่องปาก โดยสอดคล้องกับสูตรตำรับเจลก่อตัวเองในอุดมคติที่อยู่ในรูปของสารละลายหรือของเหลวเมื่ออยู่ที่อุณหภูมิห้อง และควรเปลี่ยนสถานะกลายเป็นเจลเมื่ออยู่ที่อุณหภูมิร่างกาย จากการศึกษาการยึดติดเยื่อเมือกของสูตรตำรับ F10 และ F14 พบว่าเมื่อความเข้มข้นของ HPMC เพิ่มขึ้น คุณสมบัติการยึดติดเยื่อเมือกของเจลก่อตัวเองจะเพิ่มขึ้นด้วยซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ทั้งนี้คุณสมบัติการยึดติดเยื่อเมือกของสูตรตำรับ F10 และ F14 ที่ได้อาจสัมพันธ์กับความหนืดที่เพิ่มขึ้นของสูตรตำรับ โดยสูตรตำรับ F14 มีความหนืดเพิ่มขึ้นมากกว่าสูตรตำรับ F10 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) ซึ่ง F14 มี HPMC ในความเข้มข้นที่สูงกว่า อย่างไรก็ตาม ทั้งสูตรตำรับ F10 และ F14 สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาได้อย่างต่อเนื่องตลอด 24 ชั่วโมง

จากการศึกษานี้ สรุปได้ว่าเจลก่อตัวเองของยา doxycycline hyclate ที่ประกอบด้วย 16%w/w P407, 5%w/w P188 และ 0.5%w/w HPMC (F14) เป็นสูตรที่ดีที่สุด โดยมีอุณหภูมิการเกิดเจล และค่า pH อยู่ในช่วงที่เหมาะสมซึ่งสามารถใช้ในช่องปากได้อย่างปลอดภัย นอกจากนี้สูตรตำรับที่พัฒนาขึ้นยังสามารถยึดติดเยื่อเมือกได้ดี และสามารถปลดปล่อยยาอย่างช้าๆ นาน 24 อย่างไรก็ตาม สูตรตำรับที่พัฒนาขึ้นยังมีปัญหาเรื่องความคงตัว จึงแนะนำให้เตรียมสูตรตำรับแบบยาเตรียมเฉพาะคราว หรือนำสูตรตำรับ F14 ไปพัฒนาต่อยอดให้มีความคงตัวมากขึ้น โดยเสนอแนะให้มีการใช้พอลิเมอร์ชนิดอื่นๆ ร่วมด้วยในการพัฒนาตำรับ อาทิ ไคโตซาน ที่มีคุณสมบัติการยึดติดเยื่อเมือกและอาจเพิ่มความคงตัวให้แก่ตำรับต่อไป

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

บรรณานุกรม

1. Siqueira JF, Rôças IN, Alves FRF, Silva MG. Bacteria in the apical root canal of teeth with primary apical periodontitis. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 2009;107(5):721-6.

2. Ammar MM, Waly GH, Saniour SH, Moussa TA. Growth factor release and enhanced encapsulated periodontal stem cells viability by freeze-dried platelet concentrate loaded thermo-sensitive hydrogel for periodontal regeneration. The Saudi Dental Journal. 2018;30(4):355-64.

3. Cheng Z, Meade J, Mankia K, Emery P, Devine DA. Periodontal disease and periodontal bacteria as triggers for rheumatoid arthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2017;31(1):19-30.

4. Carrizales-Sepúlveda EF, Ordaz-Farías A, Vera-Pineda R, Flores-Ramírez R. Periodontal disease, systemic inflammation and the risk of cardiovascular disease. Heart, Lung and Circulation. 2018;27(11):1327-34.

5. Alvarez Echazú MI, Olivetti CE, Anesini C, Perez CJ, Alvarez GS, Desimone MF. Development and evaluation of thymol-chitosan hydrogels with antimicrobial-antioxidant activity for oral local delivery. Materials Science and Engineering: C. 2017;81:588-96.

6. Parekh H, Jivani R, Jivani N, Patel L, Makwana A, Sameja K. Novel in situ polymeric drug delivery system: a review. Journal of Drug Delivery and Therapeutics. 2012;2.

7. Wongchachom W. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of powered versus manual toothbrush for oral health. Consumer protection in public health, Silpakorn University. 2018.

8. Yadav R, Kanwar IL, Haider T, Pandey V, Gour V, Soni V. In situ gel drug delivery system for periodontitis: an insight review. Future Journal of Pharmaceutical Sciences. 2020;6.

9. Mahalakshmi K, Krishnan P, Chandrasekaran SC. Detection of tannerella forsythia bspA and prtH genotypes among periodontitis patients and healthy subjects—A case—

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Control study. Archives of Oral Biology. 2018;96:178-81.

10. Watin P. Treatment of chronic periodontitis with metronidazole gel : pilot study. Department of Periodontology, Chulalongkorn University. 2008.

11. Ortiz AP, González D, Vivaldi-Oliver J, Castañeda M, Rivera V, Díaz E, et al. Periodontitis and oral human papillomavirus infection among Hispanic adults. Papillomavirus Research. 2018;5:128-33.

12. Sánchez-Muñoz F, Martínez-Coronilla G, Leija-Montoya AG, Rieke-Campoy U, Angelina Lopez-Carrasco R, de Lourdes Montaño-Pérez M, et al. Periodontitis may modulate long-non coding RNA expression. Archives of Oral Biology. 2018;95:95-9.

13. Suwanarit W. Development and testing of the multimedia on periodontal disease and oral health care for seventh grade students in taphanhin district, phichit prrovince Department of Pediatric Dentistry, Chulalongkorn University. 2012.

14. Banjar W, Alshammari MH. Genetic factors in pathogenesis of chronic periodontitis. Journal of Taibah University Medical Sciences. 2014;9(3):245-7.

15. Cobb C. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: An evidence-based perspective of scaling and root planing. Journal of clinical periodontology. 2002;29 Suppl 2:6-16.

16. Mundargi RC, Srirangarajan S, Agnihotri SA, Patil SA, Ravindra S, Setty SB, et al. Development and evaluation of novel biodegradable microspheres based on poly(d,l-lactide-co-glycolide) and poly(ε-caprolactone) for controlled delivery of doxycycline in the treatment of human periodontal pocket: In vitro and in vivo studies. Journal of Controlled Release. 2007;119(1):59-68.

17. Sah AK, Dewangan M, Suresh PK. Potential of chitosan-based carrier for periodontal drug delivery. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2019;178:185-98.

18. Finkelman WR. Local delivery of chemotherapeutic agents in periodontal therapy: Has its time arrived? Journal of Clinical Periodontology 1998;25(11):943-6.

19. Goodson J. Antimicrobial strategies for treatment of periodontal diseases. Periodontology 2000. 1994;5(1):142-68.

20. Sefton MJ, Beighton D, Whiley A, Shain H, Foyle D, et al. Azithromycin in the treatment of periodontal disease Effect on microbial flora. Journal of Clinical

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

Periodontology. 1996;23(11):998-1003.

21. Mahadlek J. Preparation of in situ forming gel systems for delivery of antimicrobial agents for periodontitis treatment. Pharmaceutical Technology, Silpakorn university. 2012.

22. Jantratid E, Strauch S, Becker C, Dressman JB, Amidon GL, Junginger HE, et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Doxycycline Hyclate. Journal of pharmaceutical sciences. 2009;99:1639-53.

23. Kogawa AC, Salgado H. Doxycycline hyclate: A review of properties, applications and analytical methods. Int J Life Sci Pharm Res. 2012;2:11-25.

24. Seymour HP. Tetracyclines in the management of periodontal disease. A review. Journal of clinical periodontology. 1995;22(1):22-35.

25. Skúlason S, Ingólfsson E, Kristmundsdóttir T. Development of a simple HPLC method for separation of doxycycline and its degradation products. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2003;33(4):667-72.

26. Patlolla VGR, Popovic N, Peter Holbrook W, Kristmundsdottir T, Gizurarson S. Effect of doxycycline microencapsulation on buccal films: stability, mucoadhesion and in vitro drug release gels. 2021;7(2).

27. Dunn EP, Cowsar DR, Vanderbilt P. Inventorbiodegradable in-situ forming implants and methods of producing the same. Patent No.4938763. 1990.

28. Schwach-Abdellaoui K, Vivien-Castioni N, Gurny R. Local delivery of antimicrobial agents for the treatment of periodontal diseases. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2000;50(1):83-99.

29. Javali M, Laxman V. A comparative evaluation of atrigel delivery system (10% doxycycline hyclate) Atridox with scaling and root planing and combination therapy in treatment of periodontitis: A clinical study. Journal of Indian Society of Periodontology. 2012;16:43-8.

30. Gupta R, Pandit N, Aggarwal S, Verma A. Comparative Evaluation of subgingivally delivered 10% doxycycline dyclate and xanthan-based chlorhexidine gels in the treatment of chronic periodontitis. The journal of contemporary dental practice. 2008;9:25-32.

31. Do MP, Neut C, Delcourt E, Seixas Certo T, Siepmann J, Siepmann F. In situ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

forming implants for periodontitis treatment with improved adhesive properties. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2014;88(2):342-50.

32. Ashley F, Usiskin LA, Wilson R, Wagaiyu E. The relationship between irregularity of the incisor teeth, plaque, and gingivitis: A study in a group of schoolchildren aged 11-14 years. European journal of orthodontics. 1998;20:65-72.

33. Gad SE, Wexler P. Encyclopedia of toxicology (Third Edition). Oxford: Academic Press; 2014. p. 1045-50.

34. หวลบุตตา ก. พอลิเมอร์ที่ใช้ทางเภสัชกรรม. 2560.

35. Morantes S, Buitrago D, García Y, Ibla J, Lafaurie G, Parraga J. Composites of nanoparticles and hydrogels: A potential Solution to Current Challenges in Buccal Drug Delivery. 2017. p. 107-31.

36. Steinberg D, Friedman M. Sustained-release delivery of antimicrobial drugs for the treatment of periodontal diseases: Fantasy or already reality? Periodontology 2000. 2020;84:176-87.

37. Paolini M, Fenton O, Bhattacharya C, Andresen J, Langer R. Polymers for extended-release administration. Biomedical Microdevices. 2019;21.

38. Phaechamud T, Setthajindalert O. Cholesterol in situ forming gel loaded with doxycycline hyclate for intra-periodontal pocket delivery. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2016;99.

39. Tishyadhigama R. Development of in situ gel for artificial saliva and satisfaction study: Chulalongkorn University; 2017.

40. Khutoryanskiy V. Advances in mucoadhesion and mucoadhesive polymers. macromolecular bioscience. 2011;11:748-64.

41. Vartanian L. Development and physical characterization of a periodontal bioadhesive gel of gatifloxacin. International Journal of Applied Pharmaceutics. 2018;9:31-6.

42. Akbari J SM, Enayatifard R and Doost MS. Development and evaluation of mucoadhesive chlorexidine tablet formulations. Tropical Journal of Pharmaceutical Research. 2010;9(4):321-27.

43. แจ่มสว่าง ว. โครงการ การพัฒนาระบบนำส่งระดับนาโนบรรจุตัวยาฟูลาโซลิโดนไปสู่เซลล์มะเร็ง:

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

มหาวิทยาลัยบูรพา; 2563.

44. Ban E, Park M, Jeong S, Kwon T, Kim E-H, Jung K, et al. Poloxamer-based thermoreversible gel for topical delivery of emodin: influence of P407 and P188 on solubility of emodin and its application in cellular activity screening. Molecules (Basel, Switzerland). 2017;22(2):246.

45. ยะสารวรรณ ณ. พอลิเมอร์ที่ตอบสนองต่ออุณหภูมิเพื่อการประยุกต์ทางชีวการแพทย์. KKU Science journal. 2557;42(3):499-513.

46. Gandra SCR. The preparation and characterization of poloxamer-based temperature-sensitive hydrogels for tropical drug delivery: The University of Toledo; 2013.

47. Baloglu E, Karavana SY, Senyigit ZA, Guneri T. Rheological and mechanical properties of poloxamer mixtures as a mucoadhesive gel base. Pharmaceutical Development and Technology. 2011;16(6):627-36.

48. Jeong S, Jeong S, Chung S, Kim A. Revisiting in vitro release test for topical gel formulations: The effect of osmotic pressure explored for better bio-relevance. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2018;112:102-11.

49. Zeng N, Dumortier G, Maury M, Mignet N, Boudy V. Influence of additives on a thermosensitive hydrogel for buccal delivery of salbutamol: relation between micellization, gelation, mechanic and release properties. International Journal of Pharmaceutics. 2014;467(1):70-83.

50. Koffi AA, Agnely F, Ponchel G, Grossiord JL. Modulation of the rheological and mucoadhesive properties of thermosensitive poloxamer-based hydrogels intended for the rectal administration of quinine. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2006;27(4):328-35.

51. Sheshala R, Quah SY, Tan G, Meka V, Jnanendrappa N, Sahu P. Investigation on solution-to-gel characteristic of thermosensitive and mucoadhesive biopolymers for the development of moxifloxacin-loaded sustained release periodontal in situ gels. Drug Delivery and Translational Research. 2018;9.

52. Paderni C, Compilato D, Giannola LI, Campisi G. Oral local drug delivery and new perspectives in oral drug formulation. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. 2012;114(3):e25-e34.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

53. Lee JW, Park JH, Robinson JR. Bioadhesive-based dosage forms: the next generation. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2000;89:850-66.

54. Kouchak M. In situ gelling systems for drug delivery. Jundishapur journal of natural pharmaceutical products. 2014;9(3):e20126-e.

55. Kurniawansyah I, Rusdiana T, Wahab H, Subarnas A. In situ opthalmic gel with ion activated system. International Journal of Applied Pharmaceutics. 2019:15-8.

56. Agossa K, Lizambard M, Rongthong T, Delcourt-Debruyne E, Siepmann J, Siepmann F. Physical key properties of antibiotic-free, PLGA/HPMC-based in-situ forming implants for local periodontitis treatment. International Journal of Pharmaceutics. 2017;521(1):282-93.

57. Devasani S, Dev A, Rathod S, Deshmukh G. An overview of in situ gelling systems. Pharmaceutical and Biological Evaluations. 2016;3:60-9.

58. Phaechamud T, Jantadee T, Mahadlek J, Charoensuksai P, Pichayakorn W. Characterization of antimicrobial agent loaded eudragit RS solvent exchange-induced in situ forming gels for periodontitis treatment. AAPS PharmSciTech. 2016;18.

59. Karavasili C, Fatouros DG. Smart materials: in situ gel-forming systems for nasal delivery. Drug Discovery Today. 2016;21(1):157-66.

60. Bansal M, Mittal N, Yadav SK, Khan G, Gupta P, Mishra B, et al. Periodontal thermoresponsive, mucoadhesive dual antimicrobial loaded in-situ gel for the treatment of periodontal disease: Preparation, in-vitro characterization and antimicrobial study. J Oral Biol Craniofac Res. 2018;8(2):126-33.

61. Nasra M, Khiri H, Ali H, Abdallah O. Formulation, in-vitro characterization and clinical evaluation of curcumin in-situ gel for treatment of periodontitis. Drug Delivery. 2017;24:133-42.

62. Phaechamud T, Thurein S, Jantadee T. Role of clove oil in solvent exchange-induced doxycycline hyclate-loaded eudragit RS in situ forming gel. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017;13.

63. Agossa K, Lizambard M, Rongthong T, Delcourt-Debruyne E, Siepmann J, Siepmann F. Physical key properties of antibiotic-free, PLGA/HPMC-based in-situ forming implants for local periodontitis treatment. International journal of pharmaceutics. 2017;521.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

64. Patel S VK, Patel JK. Development of evaluation of in situ gelling system for treatment of periodontitis. International journal of pharmtech research 2014;6(7):2102-12.

65. Swain GP, Patel S, Gandhi J, Shah P. Development of moxifloxacin hydrochloride loaded in-situ gel for the treatment of periodontitis: In-vitro drug release study and antibacterial activity. J Oral Biol Craniofac Res. 2019;9(3):190-200.

66. Garala K, Joshi P, Shah M, Ramkishan A, Patel J. Formulation and evaluation of periodontal in situ gel. International journal of pharmaceutical investigation. 2013;3(1):29-41.

67. Thorat YS, Sarvagod AM, Kulkarni SV, Hosmani AH. Treatment of mouth ulcer by curcumin loaded thermoreversible mucoadhesive gel: A technical note. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2015;7:399-402.

68. Borse V, Gangude A, Deore A. Formulation and evaluation of antibacterial topical gel of doxycycline hyclate, neem oil and tea tree oil. Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research. 2019;54:206-12.

69. Soe HMSH, Luckanagul JA, Pavasant P, Jansook P. Development of in situ gel containing asiaticoside/cyclodextrin complexes. Evaluation in culture human periodontal ligament cells (HPLDCs). International Journal of Pharmaceutics. 2020;586:119589.

70. Phaechamud T, Mahadlek J. Solvent exchange-induced in situ forming gel comprising ethyl cellulose-antimicrobial drugs. International Journal of Pharmaceutics. 2015;494(1):381-92.

71. Gorle AP, Khairnar DP. An approach to Improve Therapeutic efficacy of doxycycline hyclate in treatment of periodontitis. Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR. 2018;17(4):1550-62.

72. Cholwasa W AS. Development of lidocaine thermosensitive hydrogel spray: Mahidol university; 2016.

73. Ghadermazi R, Hamdipour S, Sadeghi K, Ghadermazi R, Khosrowshahi Asl A. Effect of various additives on the properties of the films and coatings derived from hydroxypropyl methylcellulose-a review. Food Sci Nutr. 2019;7(11):3363-77.

74. Shaikh R, Raj Singh TR, Garland MJ, Woolfson AD, Donnelly RF. Mucoadhesive

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

drug delivery systems. J Pharm Bioallied Sci. 2011;3(1):89-100.

75. Patlolla V, Holbrook W, Gizurarson S, Kristmundsdottir P. Evaluation of in vitro mucoadhesiveness and texture profile analysis of doxycycline in situ hydrogels. Die Pharmazie. 2020;75:7-12.

76. Liu H, Venkatraman S. Cosolvent effects on the drug release and depot swelling in injectable in situ depot-forming systems. Journal of pharmaceutical sciences. 2012;101:1783-93.

77. Chonkar A, Nayak U, Udupa N. Smart polymers in nasal drug delivery. Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2015;77:367-75.

78. Radivojša M, Grabnar I, Ahlin Grabnar P. Thermoreversible in situ gelling poloxamer-based systems with chitosan nanocomplexes for prolonged subcutaneous delivery of heparin: design and in vitro evaluation. Eur J Pharm Sci. 2013;50(1):93-101.

79. Mei L, Huang X, Xie Y, Chen J, Huang Y, Wang B, et al. An injectable in situ gel with cubic and hexagonal nanostructures for local treatment of chronic periodontitis. Drug delivery. 2017;24(1):1148-58.

80. Thongborisute J, Takeuchi H. Evaluation of mucoadhesiveness of polymers by BIACORE method and mucin-particle method. International journal of pharmaceutics. 2008;354:204-9.

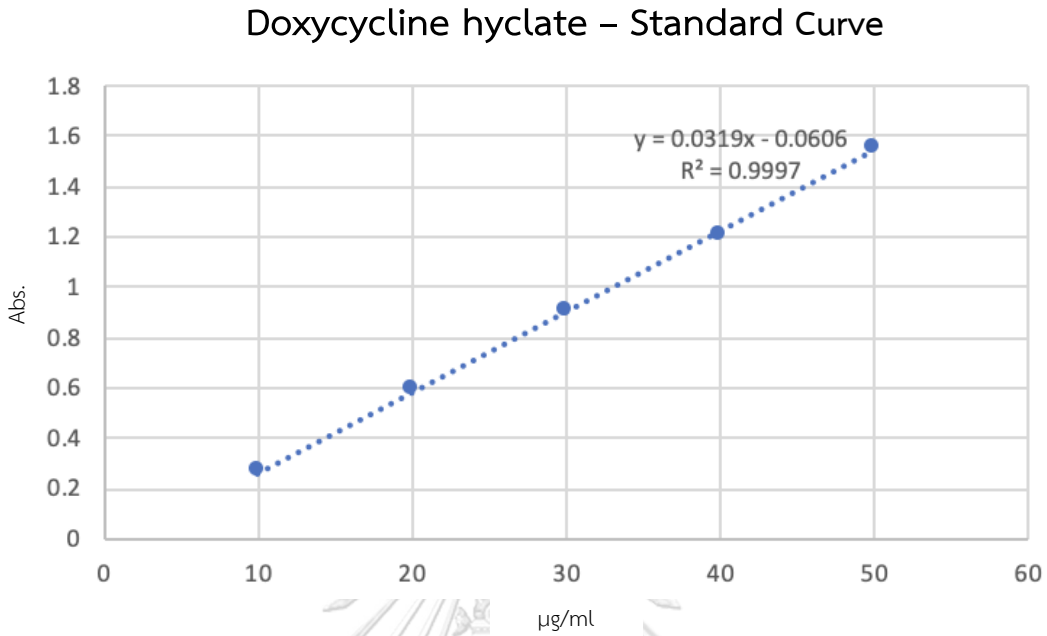
81. Kogawa AC, Zoppi A, Quevedo MA, Nunes Salgado HR, Longhi MR. Increasing doxycycline hyclate photostability by complexation with β-cyclodextrin. AAPS PharmSciTech. 2014;15(5):1209-17.

82. Javali MA, Vandana KL. A comparative evaluation of atrigel delivery system (10% doxycycline hyclate) Atridox with scaling and root planing and combination therapy in treatment of periodontitis: A clinical study. J Indian Soc Periodontol. 2012;16(1):43-8.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

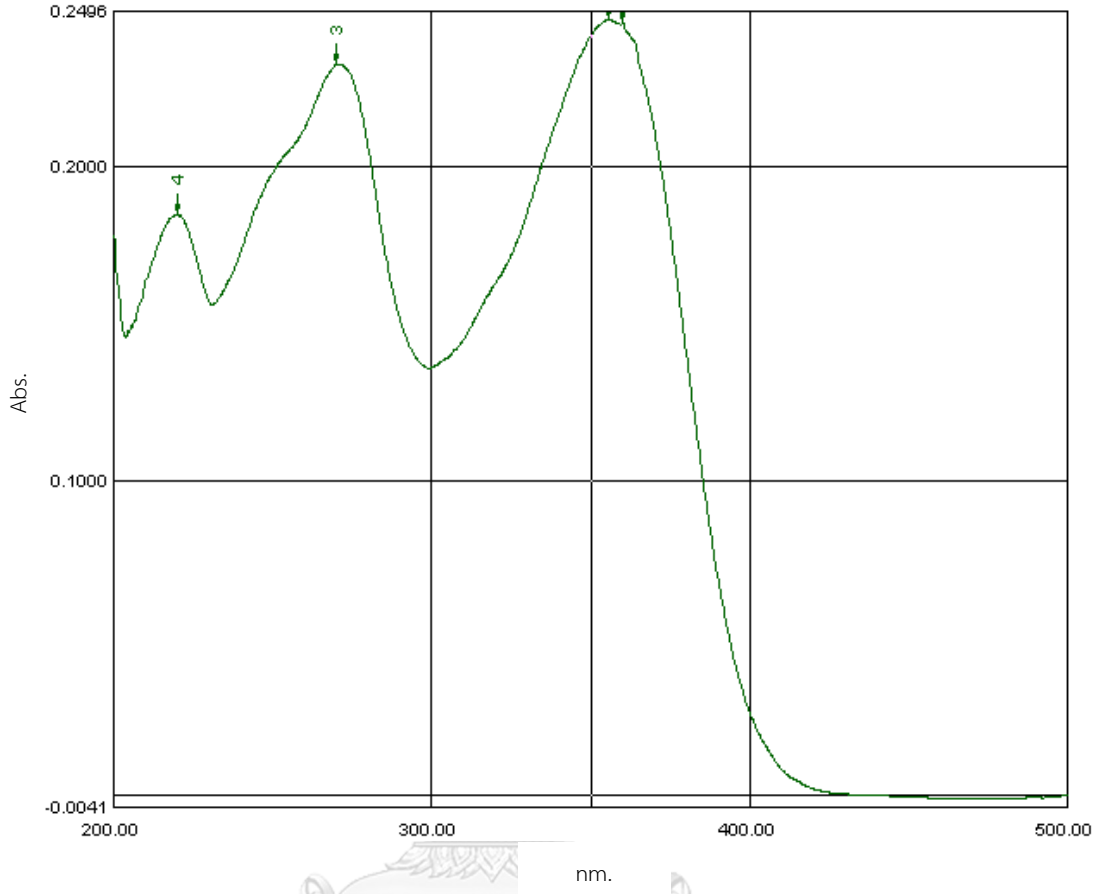
ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



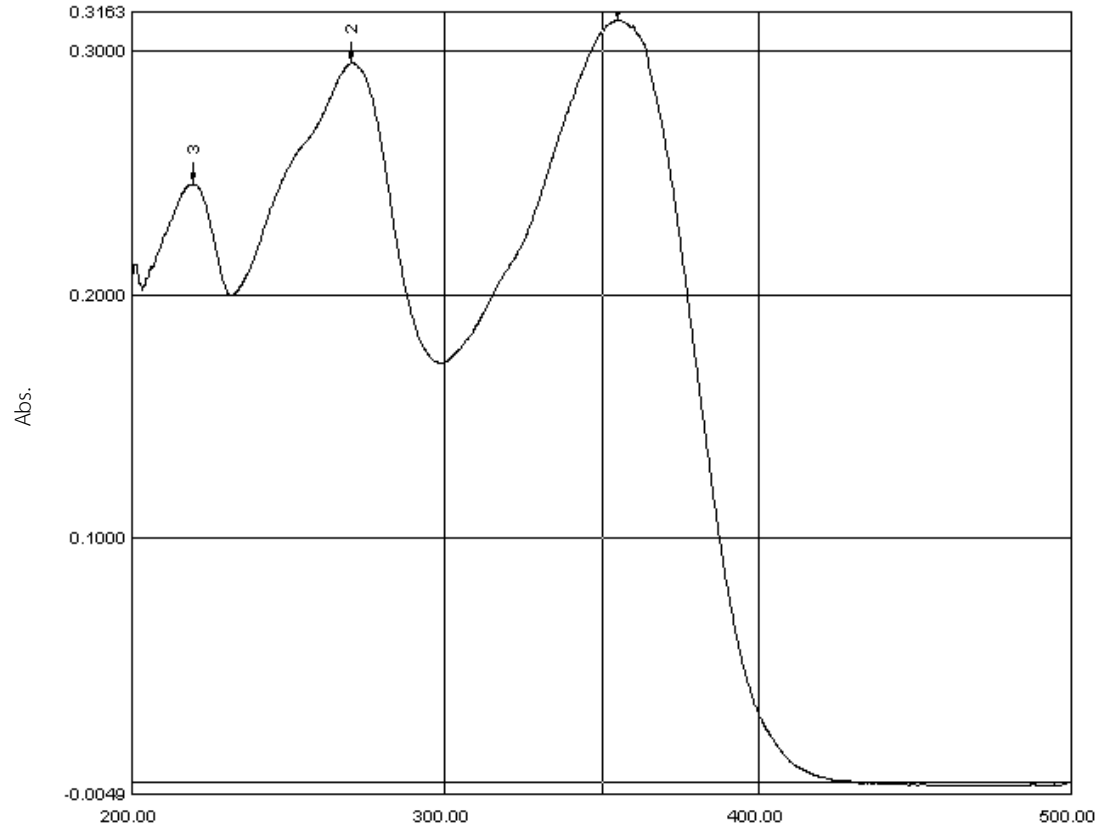
รูปที่ 21 กราฟแสดง standard curve ของยา doxycycline hyclate โดยใช้เครื่อง UV spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 274 นาโนเมตร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



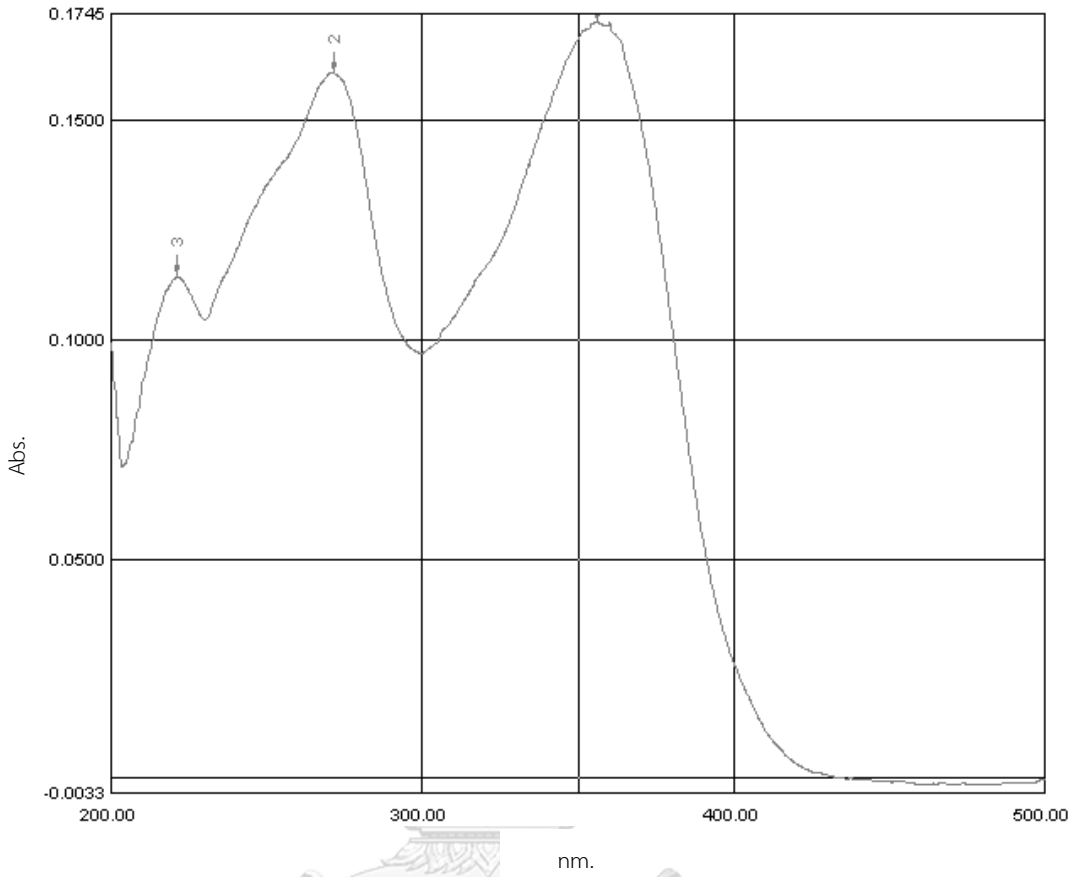
รูปที่ 22 กราฟแสดงปริมาณยา doxycycline hyclate ของสูตรตำรับ F10 ที่อุณหภูมิ 4°ซ ที่เตรียมขึ้นใหม่ โดยใช้เครื่อง UV spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 274 นาโนเมตร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



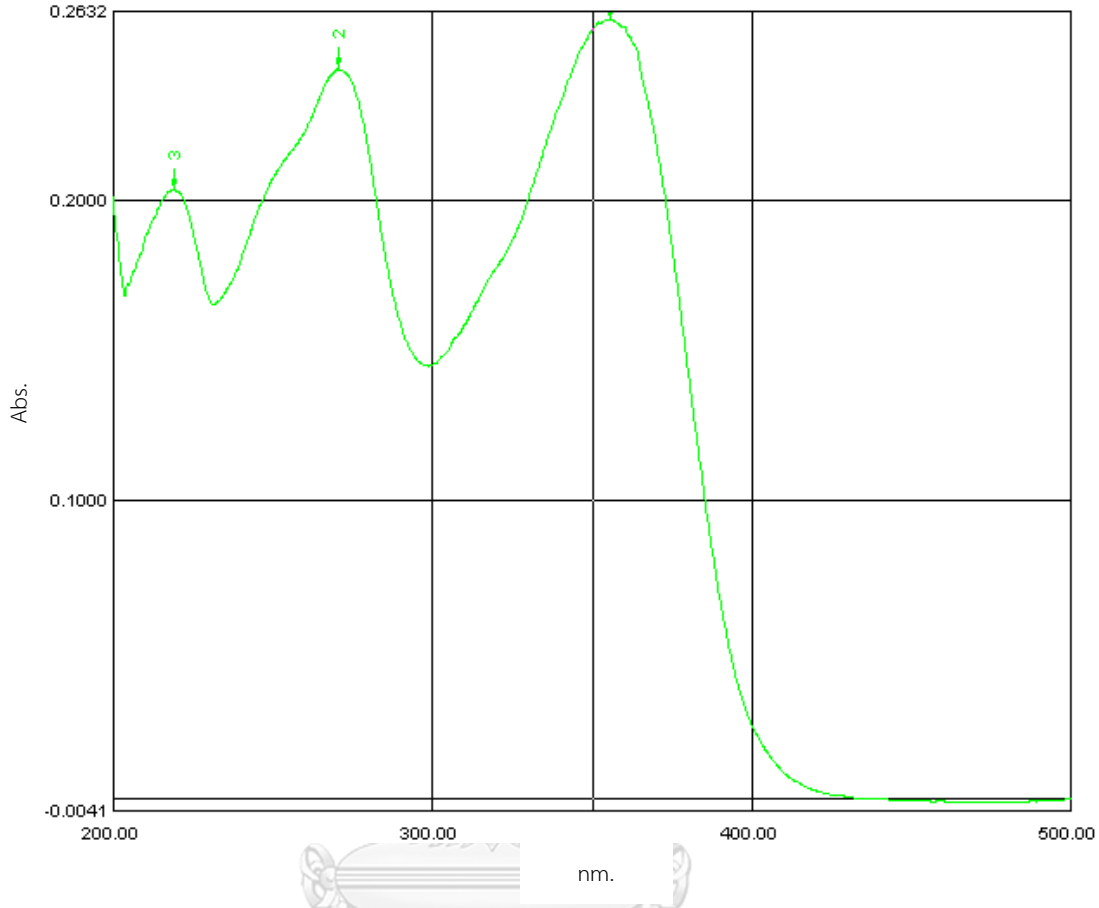
รูปที่ 23 กราฟแสดงปริมาณยา doxycycline hyclate ของสูตรตำรับ F14 ที่อุณหภูมิ 4°ซ ที่เตรียมขึ้นใหม่ โดยใช้เครื่อง UV spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 274 นาโนเมตร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



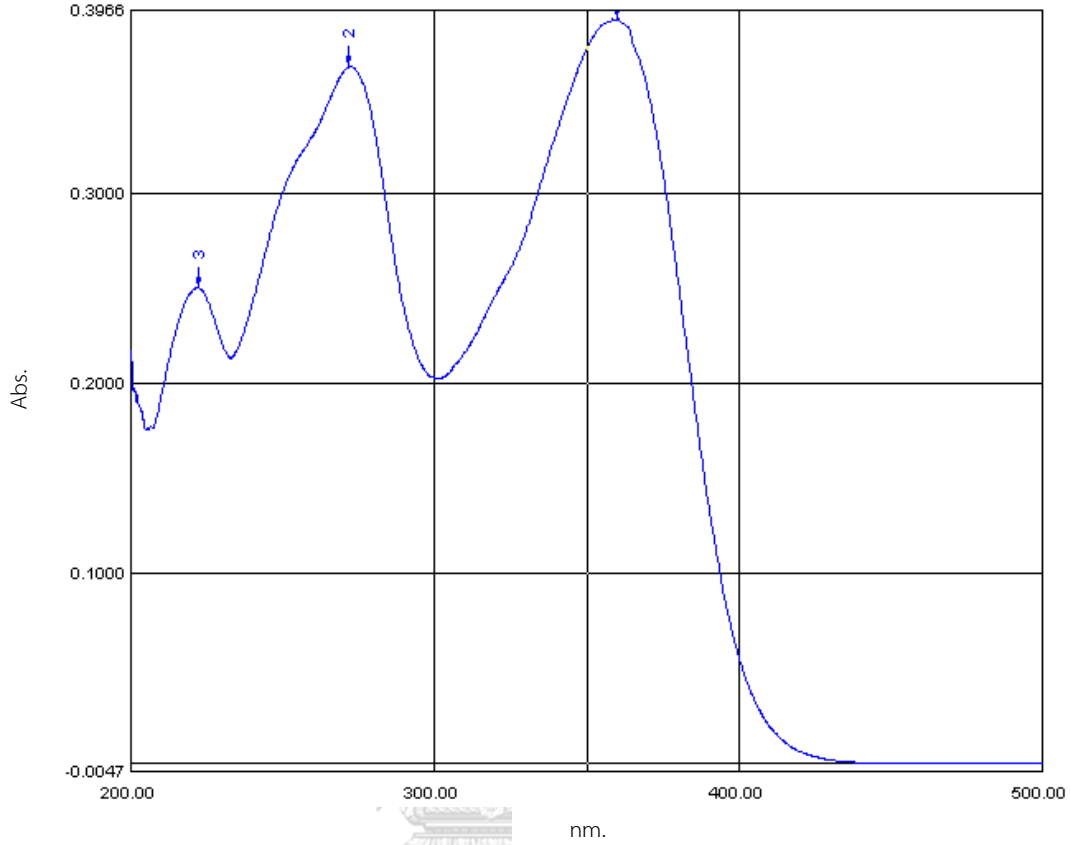
รูปที่ 24 กราฟแสดงปริมาณยา doxycycline hyclate ของสูตรตำรับ F10 ที่อุณหภูมิ 4°ซ เป็นเวลา 24 ชั่วโมง โดยใช้เครื่อง UV spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 274 นาโนเมตร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



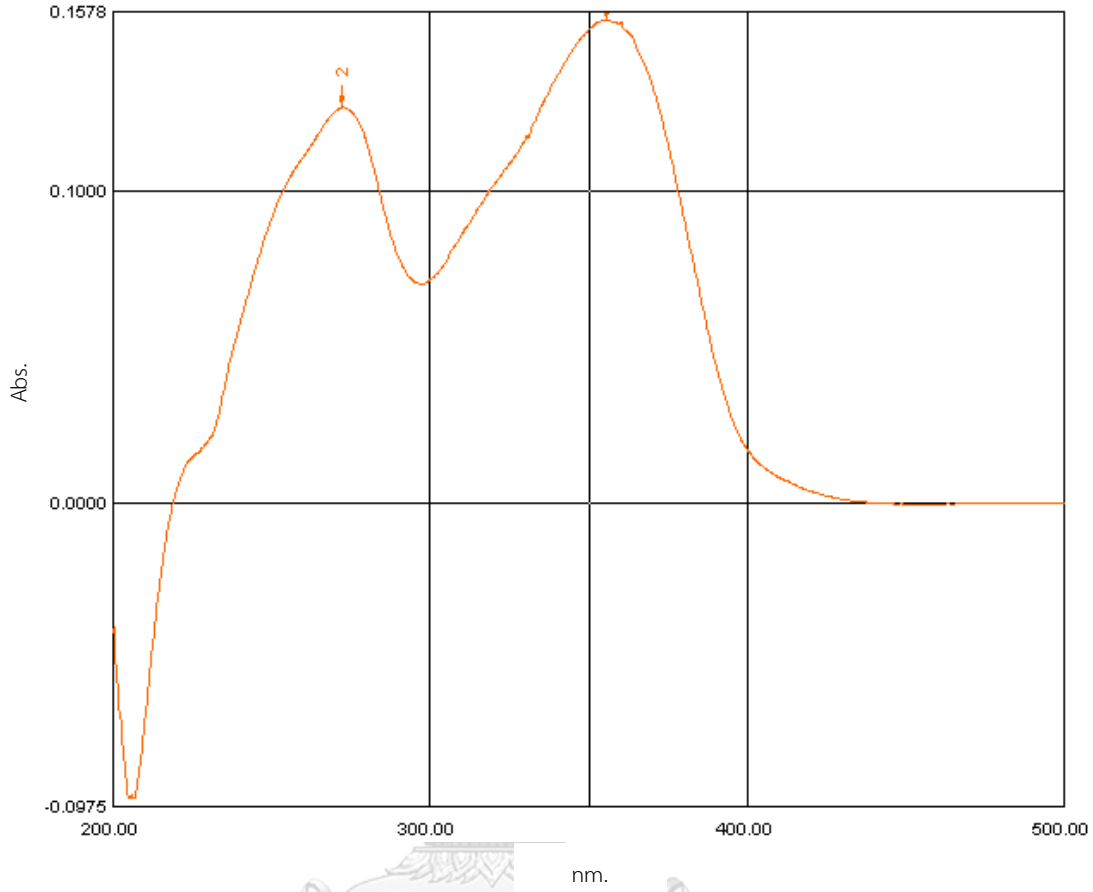
รูปที่ 25 กราฟแสดงปริมาณยา doxycycline hyclate ของสูตรตำรับ F14 ที่อุณหภูมิ 4°ซ เป็นเวลา 24 ชั่วโมง โดยใช้เครื่อง UV spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 274 นาโนเมตร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



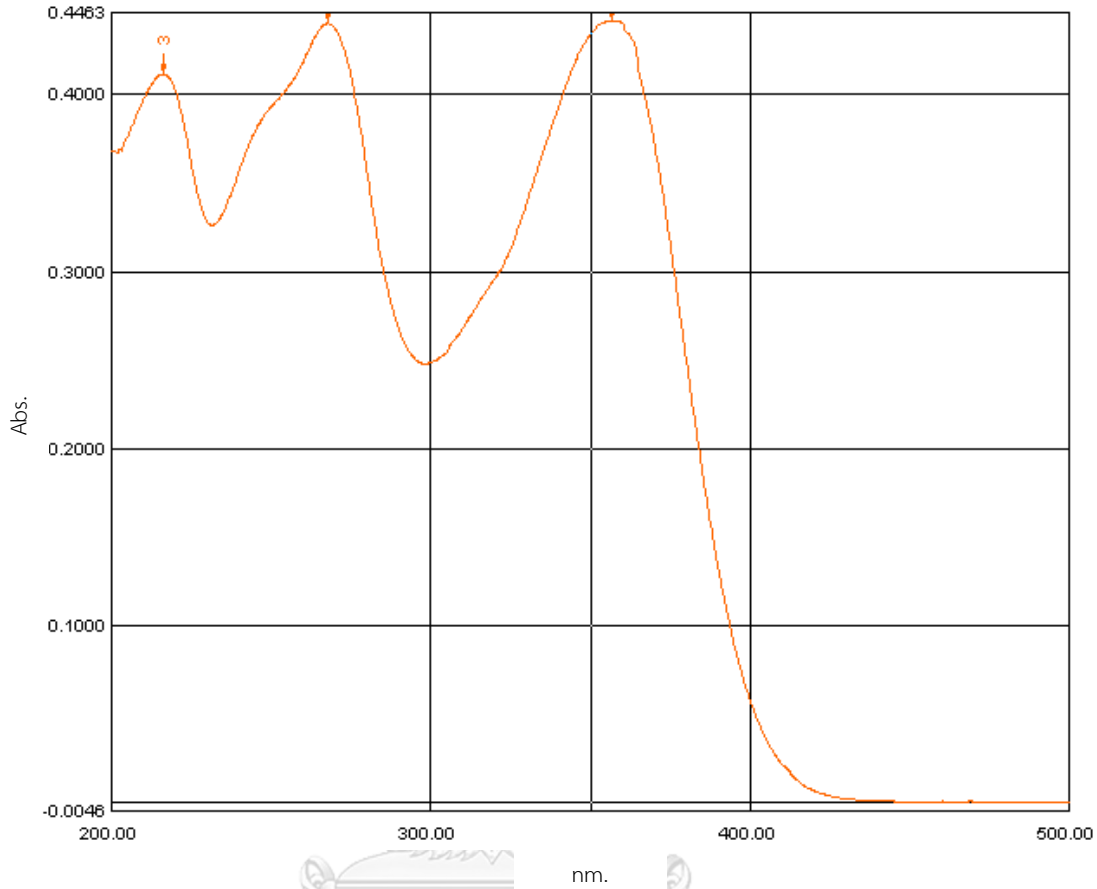
รูปที่ 26 กราฟแสดงปริมาณยา doxycycline hyclate ของสูตรตำรับ F10 ที่อุณหภูมิ 25°ซ เป็นเวลา 24 ชั่วโมง โดยใช้เครื่อง UV spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 274 นาโนเมตร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



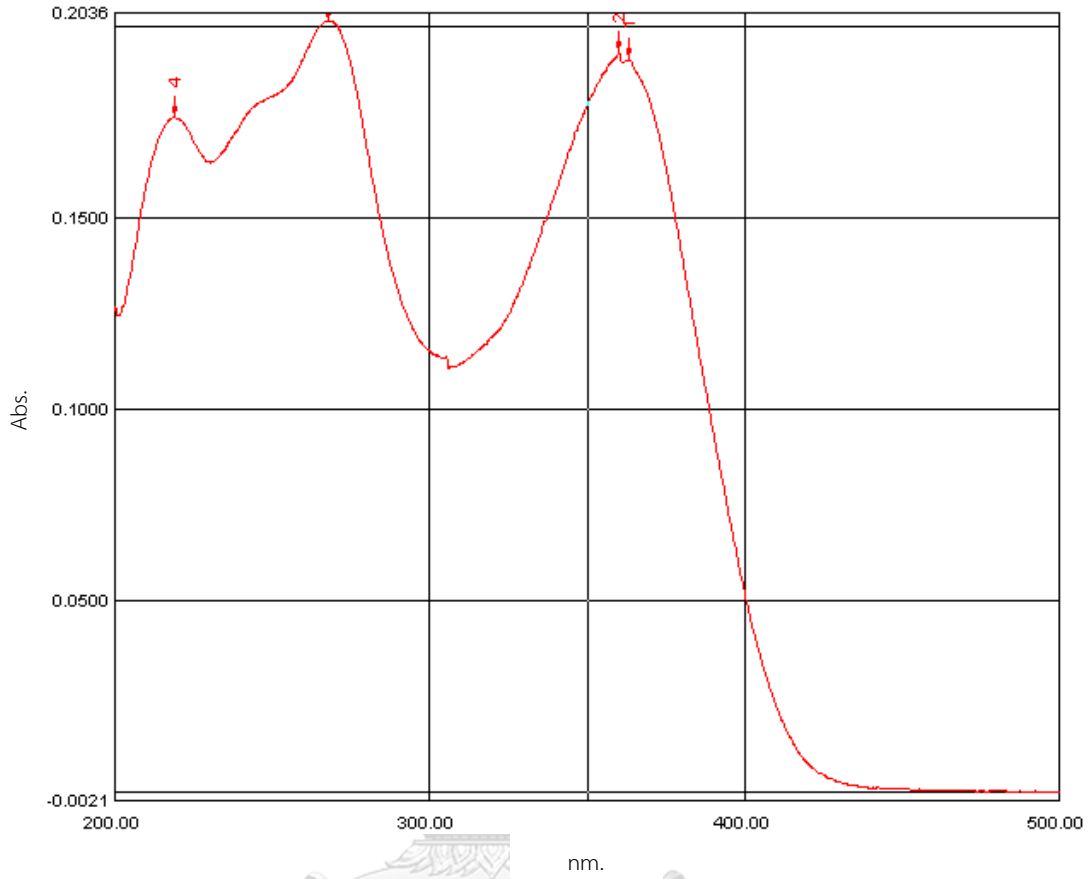
รูปที่ 27 กราฟแสดงปริมาณยา doxycycline hyclate ของสูตรตำรับ F14 ที่อุณหภูมิ 25°ซ เป็นเวลา 24 ชั่วโมง โดยใช้เครื่อง UV spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 274 นาโนเมตร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



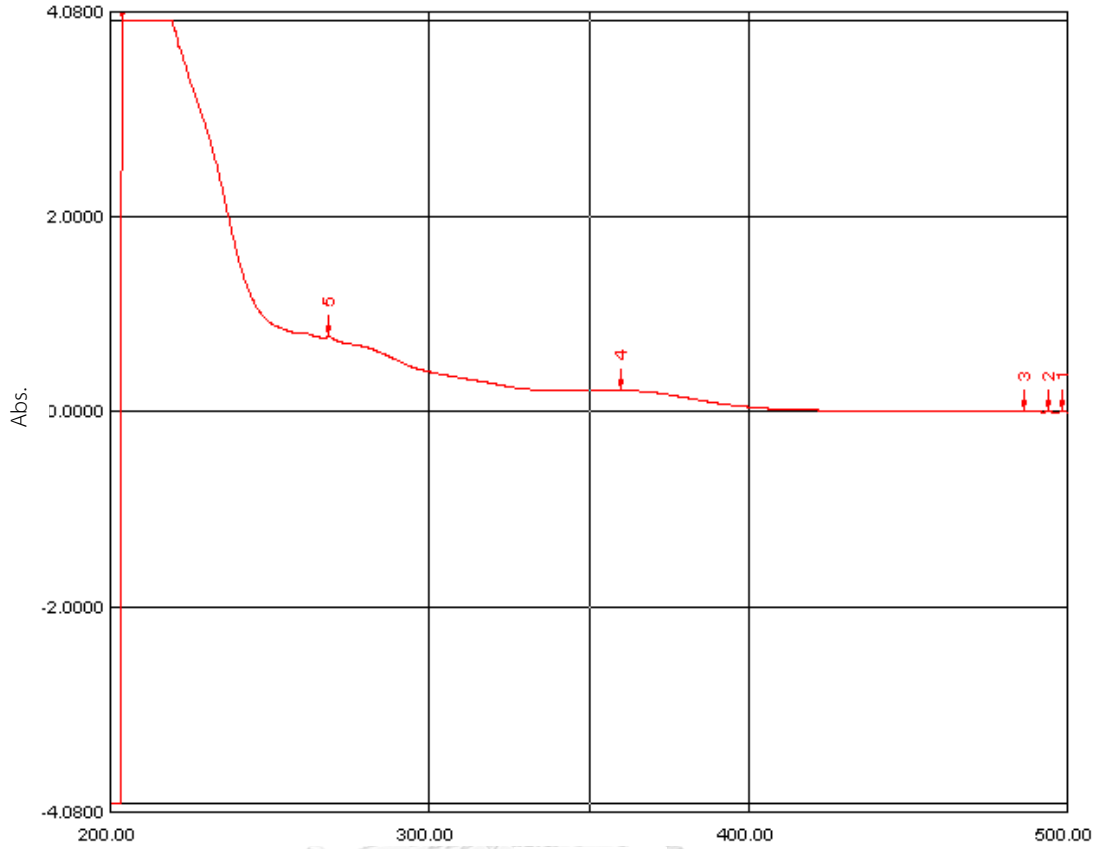
รูปที่ 28 กราฟแสดงปริมาณยา doxycycline hyclate ของสูตรตำรับ F10 ที่อุณหภูมิ 40°ซ เป็นเวลา 24 ชั่วโมง โดยใช้เครื่อง UV spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 274 นาโนเมตร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



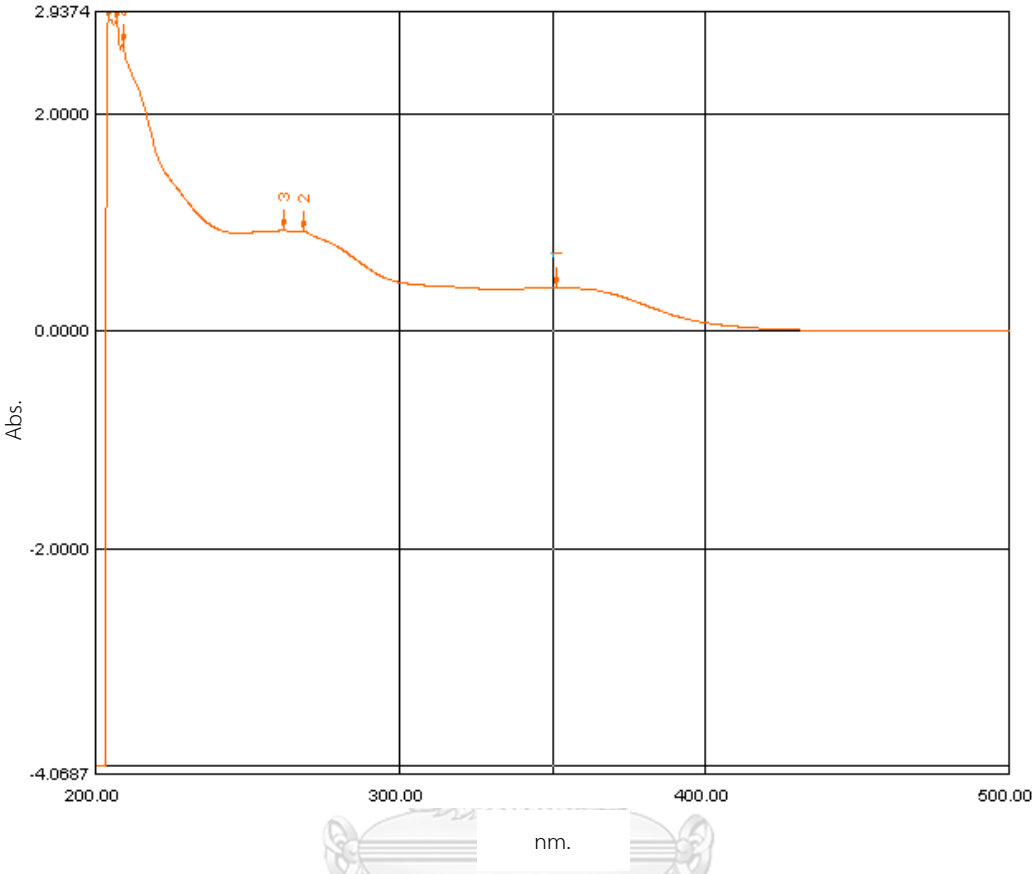
รูปที่ 29 กราฟแสดงปริมาณยา doxycycline hyclate ของสูตรตำรับ F14 ที่อุณหภูมิ 40°ซ เป็นเวลา 24 ชั่วโมง โดยใช้เครื่อง UV spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 274 นาโนเมตร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



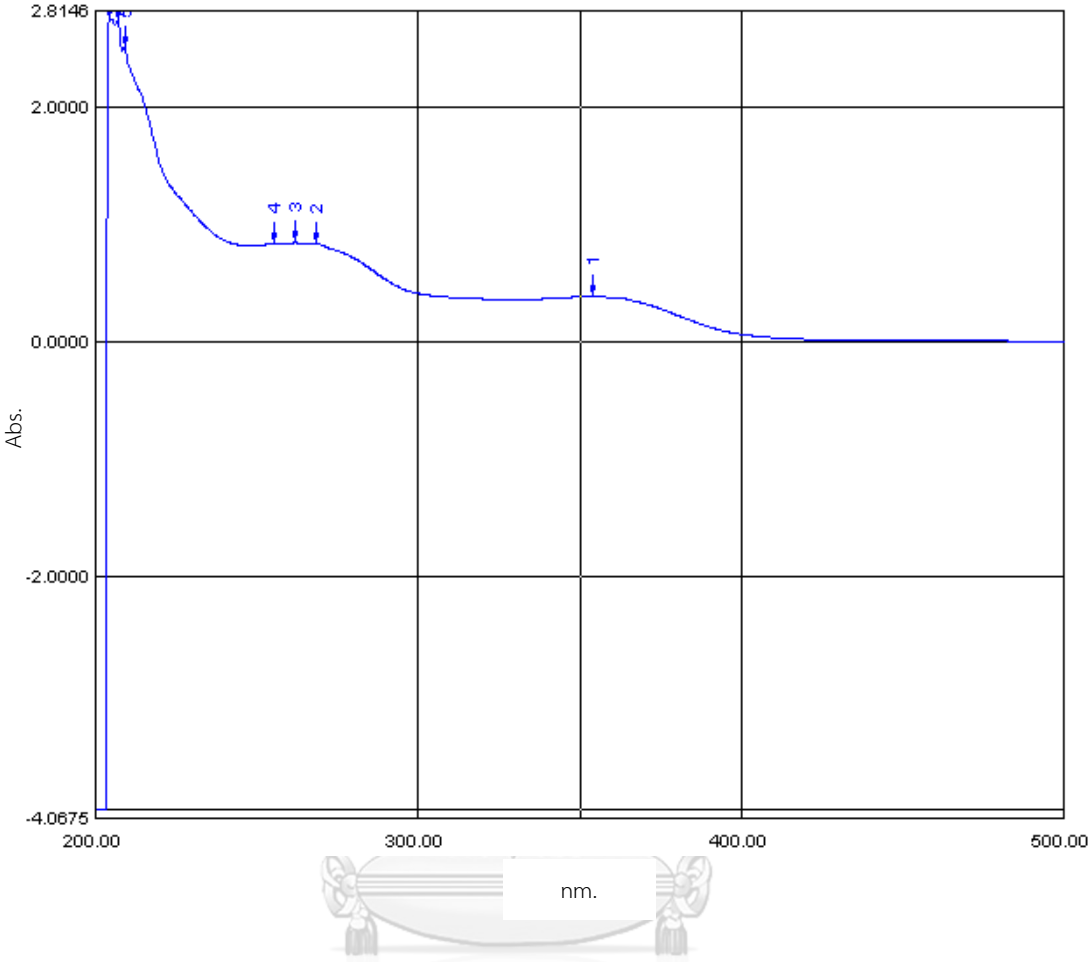
รูปที่ 30 กราฟแสดงปริมาณยา doxycycline hyclate ของสูตรตำรับ F10 ที่อุณหภูมิ 4°ซ เป็นเวลา 1 สัปดาห์ โดยใช้เครื่อง UV spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 274 นาโนเมตร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



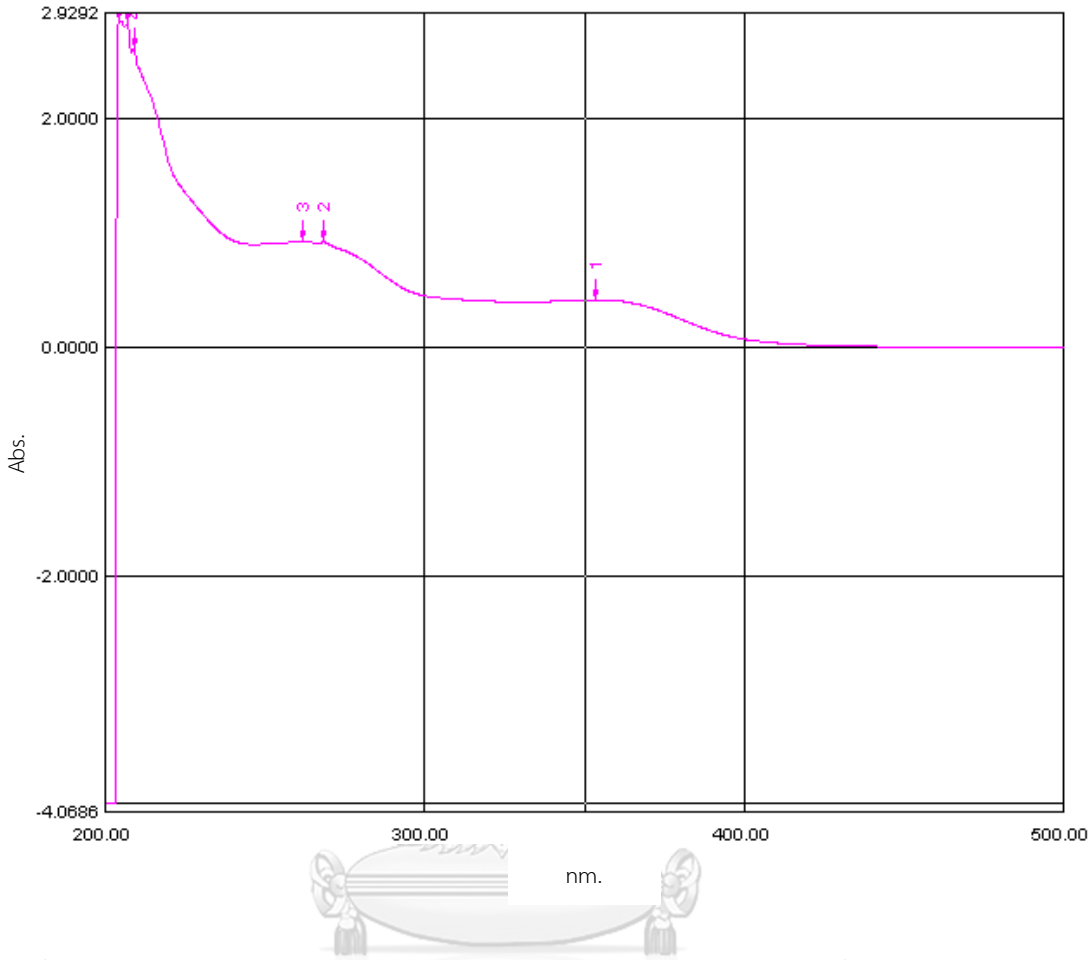
รูปที่ 31 กราฟแสดงปริมาณยา doxycycline hyclate ของสูตรตำรับ F14 ที่อุณหภูมิ 4°ซ เป็นเวลา 1 สัปดาห์ โดยใช้เครื่อง UV spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 274 นาโนเมตร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



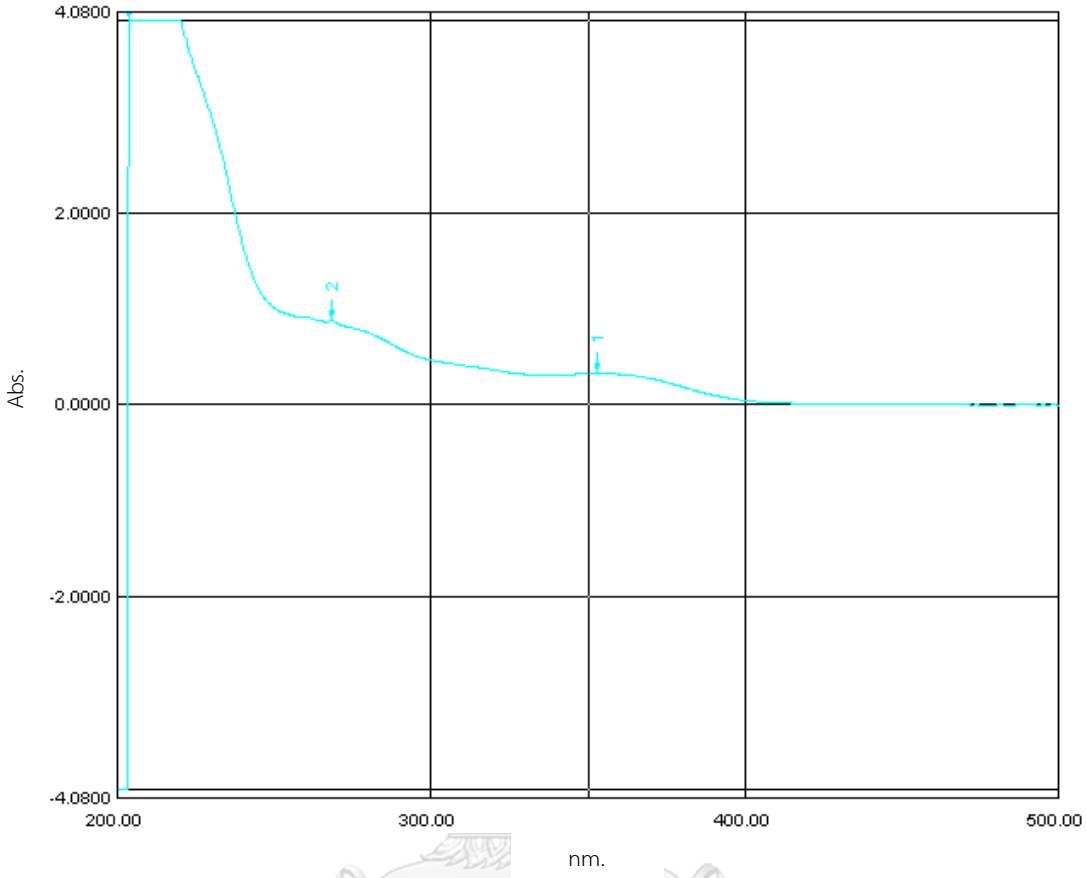
รูปที่ 32 กราฟแสดงปริมาณยา doxycycline hyclate ของสูตรตำรับ F10 ที่อุณหภูมิ 25°ซ เป็นเวลา 1 สัปดาห์ โดยใช้เครื่อง UV spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 274 นาโนเมตร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



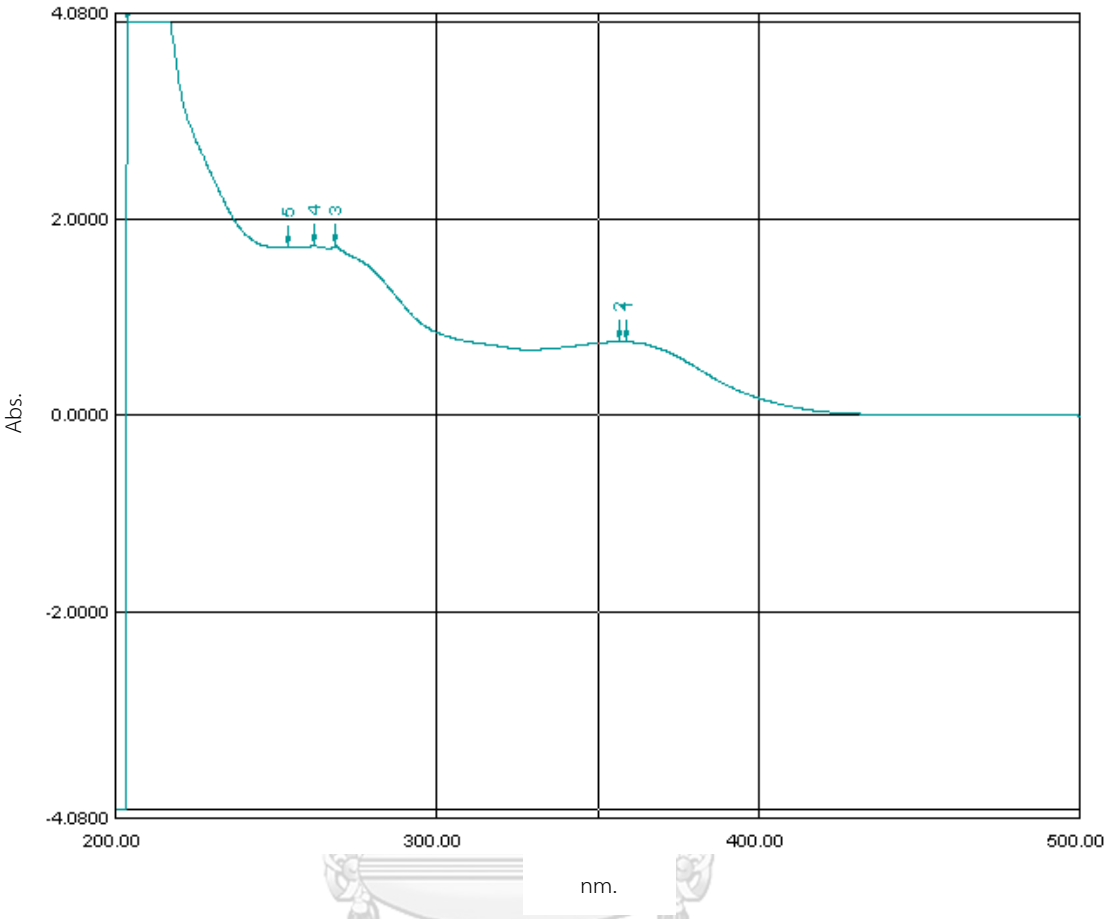
รูปที่ 33 กราฟแสดงปริมาณยา doxycycline hyclate ของสูตรตำรับ F14 ที่อุณหภูมิ 25°ซ เป็นเวลา 1 สัปดาห์ โดยใช้เครื่อง UV spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 274 นาโนเมตร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University



รูปที่ 34 กราฟแสดงปริมาณยา doxycycline hyclate ของสูตรตำรับ F10 ที่อุณหภูมิ 40°ซ เป็นเวลา 1 สัปดาห์ โดยใช้เครื่อง UV spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 274 นาโนเมตร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY



รูปที่ 35 กราฟแสดงปริมาณยา doxycycline hyclate ของสูตรตำรับ F14 ที่อุณหภูมิ 40°ซ เป็นเวลา 1 สัปดาห์ โดยใช้เครื่อง UV spectrophotometer ที่ความยาวคลื่น 274 นาโนเมตร

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล สิริกาญจน์ หิรัญธนวิวัฒนา

วัน เดือน ปี เกิด 27 กันยายน 2538

ที่อยู่ปัจจุบัน 85/152 หมู่7 ต.หนองจ๊อม อ.สันทราย จ.เชียงใหม่ 50210

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY