

เจลก่อตัวด้วยการแลกเปลี่ยนสารทำละลาย

Solvent Exchanged *In Situ* Forming Gel

นิพนธ์ปริทัศน์

อร เศรษฐจินดาเลิศ* และ ธรวัชชัย แพชหมัด

ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร นครปฐม

* ติดต่อผู้พิมพ์: inaeokark@gmail.com

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2555;7(3):137-142

Review Article

Orn Setthajindalert* and Thawatchai Phaechamud

Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Nakhon Pathom, Thailand

* Corresponding author: inaeokark@gmail.com

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2012;7(3):137-142

บทคัดย่อ

ปัจจุบันมีการวิจัยและพัฒนาพอลิเมอร์เพื่อใช้ประโยชน์ในทางเภสัชกรรมเพิ่มมากขึ้น ตัวอย่างเช่นการใช้เป็นส่วนประกอบของระบบนำส่งยาต่างๆ อาทิ การใช้ poly (D, L-lactide-co-glycolide) (PLGA) ซึ่งเป็นพอลิเมอร์สลายตัวได้ทางชีวภาพ มาพัฒนาเป็นรูปแบบยาฝังด้วยการฉีด ระบบดังกล่าวมีข้อดีคือช่วยลดความเจ็บปวดในระหว่างการให้ตำรับเข้าสู่ร่างกายของผู้ป่วยเพราะไม่ต้องใช้การผ่าตัดเพื่อฝังระบบในเนื้อเยื่อเป้าหมาย เนื่องจากพอลิเมอร์เมื่อเริ่มแรกจะมีสถานะเป็นของเหลว แต่เมื่อฉีดเข้าไปในเนื้อเยื่อร่างกายจะถูกเปลี่ยนแปลงไปมีลักษณะเป็นเจลหรือสารกึ่งแข็ง ระบบนี้จึงเป็นที่สนใจในการพัฒนาเพื่อเป็นระบบนำส่งสารออกฤทธิ์ชนิดต่างๆ มากขึ้นเรื่อยๆ ทั้งนี้หลักการของระบบนำส่งยาที่ใช้เอ็นเมทิลไพโรลิโดนเป็นตัวทำละลายที่ละลายพอลิเมอร์ ทำให้เกิดการแพร่ออก และมีการแพร่เข้าของสารละลายอีกชนิดหนึ่งที่เป็นของเหลวในร่างกายโดยไม่เกิดการละลายของพอลิเมอร์ ทำให้พอลิเมอร์เกิดการก่อตัวเป็นเจล หรือสารกึ่งแข็งขึ้น และสามารถควบคุมการปลดปล่อยสารออกฤทธิ์ได้ โดยที่พอลิเมอร์ที่ใช้สามารถสลายตัวทางชีวภาพได้ จึงไม่จำเป็นต้องผ่าตัดเนื้อเยื่อเพื่อนำออกจากร่างกาย

คำสำคัญ: เจล, การแลกเปลี่ยนสารทำละลาย

Abstract

Nowadays, there are many researches and developments for using the polymer in pharmaceutical field such as utilization as components of drug delivery systems. Poly (D, L-lactide-co-glycolide) (PLGA) is one of biodegradable polymers has been developed into injectable implant dosage form. The advantage of this system is the minimization of pain since there is no need of operation for implantation the system into the target tissue. The polymer solution will be transformed into gel or semisolid-like state after injection into the tissue. Therefore, this system has been interested to apply as a carrier for many active compounds. The basic concept of this drug delivery system is the diffusion of the used solvent such as *N*-methyl pyrrolidone outward from the system and thereafter the physiological fluid diffuses inward causing the alteration of the polymer into the gel or semisolid-like which could control the active compound release. The used polymer could be biodegradable therefore it is not necessary to operate the tissue to get it out from the body.

Keywords: gel, solvent exchange

บทนำ

เจล (gel) หรือเจลลี่ (jellies) เป็นสารกึ่งแข็งที่มีลักษณะโปร่งใสหรือโปร่งแสงคล้ายเจลลี่ เกิดจากสารก่อเจล (gelling agent) ซึ่งอาจเป็นสารโมเลกุลเล็กหรือใหญ่กระจายตัวอยู่ในตัวกลาง โดยที่โมเลกุลของสารเกิดปฏิกริยากัน ทำให้ของเหลวตัวกลางไม่สามารถเคลื่อนที่ได้อย่างอิสระ สามารถแบ่งสารก่อเจลออกเป็นกลุ่มต่างๆ ตามคุณสมบัติทางเคมี ดังนี้ natural polymer, semisynthetic polymer, synthetic polymer, colloiddally dispersed solid และ polyethylenes หรือ metallic stearate¹

In situ gel หรือ *in vivo* gel เป็นเจลที่ไวต่อสภาพแวดล้อม คือมีการเปลี่ยนสถานะจากสารละลายไปเป็นเจลเมื่อเปลี่ยนสภาพแวดล้อม เช่น การเปลี่ยนแปลงค่าความเป็นกรด-เบส², อุณหภูมิ³, ชนิดตัวทำละลาย (solvent exchange) และ ประจุ⁴ เป็นต้น *In situ* gel เป็นรูปแบบเภสัชภัณฑ์แบบใหม่ที่มีการศึกษาและพัฒนา เพื่อนำมาใช้ในทางเภสัชกรรมมากขึ้น เช่น ตำรับเพื่อนำส่งยาทางจมูก⁵ ตำรับยาหยอดตา⁶ ยาฉีด⁷ ยาฝังใต้ผิวหนัง⁸ ยาสำหรับฉีดเพื่อรักษาโรคปริทันต์อักเสบ⁹ และยาเจลสำหรับช่องคลอด¹⁰ เป็นต้น โดยตำรับ *in situ* gel มีความสะดวกในการเตรียม

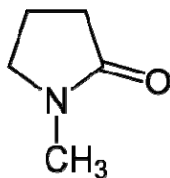
เนื่องจากสามารถเตรียมให้อยู่ในรูปแบบของเหลว และเมื่อนำไปใช้ในสภาวะต่าง ๆ จะเปลี่ยนสถานะเป็นสารที่มีความหนืดมากขึ้น¹¹ เพื่อยืดเวลาการปลดปล่อยตัวยาสำคัญได้ยาวนาน จึงนับเป็นระบบนำส่งยาแบบออกฤทธิ์นานชนิดหนึ่งได้

ระบบเจลก่อตัวด้วยการแลกเปลี่ยนตัวทำละลาย (Solvent exchange *in situ* forming gel)

In situ gel ที่ก่อเจลโดยการเปลี่ยนแปลงตัวทำละลายมีกลไกการก่อเจลโดยการที่ตัวทำละลายเดิมเกิดการแพร่ออกมาและตัวทำละลายใหม่ที่ไม่ทำละลายพอลิเมอร์ ซึ่งหมายถึงน้ำหรือของเหลวในร่างกายแพร่เข้าไปแทนที่ ทำให้พอลิเมอร์ค่อยๆ เปลี่ยนสภาพมาเป็นสารกึ่งแข็งที่มีความแข็งขึ้นเรื่อยๆ จึงก่อเป็นเจลขึ้น โดยสารทำละลายที่ละลายยาและพอลิเมอร์ที่นิยมใช้ได้แก่ *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP)

บทบาทของ *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP) ในระบบนำส่งยา

N-Methyl-2-pyrrolidone (NMP) หรือ 1-methyl-2-pyrrolidone มีสูตรทางเคมี คือ C_5H_9NO มีจุดเดือดอยู่ในช่วง 202-204 °C และมีจุดหลอมเหลวเท่ากับ -24 °C มีสูตรโครงสร้างทางเคมีดังแสดงในรูปที่ 1 สารนี้เป็นของเหลวใสไม่มีสี¹² สามารถละลายเข้ากับน้ำได้ดีและละลายได้ในตัวทำละลายอื่นๆ เช่น ethyl acetate, chloroform, benzene, สารประกอบจำพวกคีโตน และน้ำมันถั่วเหลืองได้ และมีประสิทธิภาพมากในการละลายเข้ากับตัวทำละลายที่มีขั้วต่ำ NMP เป็นตัวทำละลายอินทรีย์ที่เข้ากับร่างกาย¹³ ระบายได้ไม่ดี แต่มีสมบัติช่วยสารให้ซึมผ่านผิวหนังได้มาก ปัจจุบันมีการนำ NMP มาละลายพอลิเมอร์ต่าง ๆ เช่น poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) เพื่อพัฒนาเป็นระบบนำส่งยาในรูปแบบต่าง ๆ เช่น ยาฝังใต้ผิวหนัง (implant)



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP)¹⁴

หลังจากที่ได้พัฒนาการสังเคราะห์สารในกลุ่ม pyrrolidones สารนี้จึงเป็นสารที่สำคัญในอุตสาหกรรมและในทางการค้า สามารถเตรียมได้โดยตรงจาก primary amine และ butyrolactone โดยใช้อุณหภูมิ 200-300 °C หรืออีกวิธีหนึ่งในการสังเคราะห์คือเตรียมโดยกระบวนการ alkoxylation ของ 2-pyrrolidone กับ ethylene oxide และ propylene oxide โดยได้สารสำคัญทางการค้าสองชนิดคือ NMP และ polyvinyl pyrrolidone เนื่องจากโครงสร้าง NMP ที่เป็น five-membered lactam ที่แต่ละตำแหน่งมีความว่องไวจึงมีสมบัติเป็นตัวทำละลายที่ดี โดยหมู่แทนที่อัลคิลจะช่วยป้องกันการเกิด hydrogen bonding ระหว่างโมเลกุลของ NMP ด้วยกันเอง¹⁵ สารนี้มีค่าความเป็นพิษ LD₅₀ เท่ากับ 3914 mg/kg เมื่อทดสอบในหนูทดลอง โดยความไม่ปลอดภัยของ NMP ต่อระบบทางเดินหายใจจะทำให้ปวดหัวและระคายเคืองได้ แต่โอกาสที่จะเกิดความไม่ปลอดภัยทางระบบหายใจนั้นสามารถเกิดขึ้นได้ยาก เนื่องจาก NMP ระบายได้ไม่ดี สำหรับความไม่ปลอดภัยต่อผิวหนังคืออาจก่อให้เกิดการระคายเคือง ซึ่ง NMP สามารถซึมผ่านผิวหนังได้เกิน 70% ภายในหนึ่งชั่วโมง เมื่อได้รับ NMP เข้าสู่ร่างกายจะถูกขับออกทางปัสสาวะภายใน 8 ชั่วโมง และถ้ามีการสะสมอยู่ในร่างกายจะส่งผลให้ทารกในครรภ์พิการได้

ด้วยสมบัติในการเป็นตัวทำละลายที่ดีและความเป็นพิษต่ำของ NMP จึงได้มีการนำไปใช้ประโยชน์ในระบบนำส่งยาโดยนำไปใช้เพิ่มความสามารถในการละลายของ estradiol ในน้ำมันถั่วเหลือง พบว่าระบบที่มีการใช้ NMP สามารถช่วยเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของ estradiol ได้เป็นอย่างมาก ซึ่งกลไกของ NMP ที่ทำให้การ

ซึมผ่านผิวหนังเพิ่มมากขึ้นโดยสรุปคือ 1) เพิ่มความสามารถในการละลายของสารออกฤทธิ์ในตัวยาล 2) เพิ่ม thermodynamic activity ของสารออกฤทธิ์ในตัวยาล 3) เพิ่มการไหลของไขมันที่อยู่ในชั้น stratum corneum เป็นผลให้ความสามารถในการต้านทานการแพร่ของสาร (diffusional resistance) ของผิวหนังลดลง 4) ทำหน้าที่เป็นสารควบคุมการซึมผ่าน (co-permeation) ให้กับสารออกฤทธิ์ และ 5) เพิ่มความสามารถในการละลายของสารออกฤทธิ์ให้กับผิวหนัง การเพิ่มความยาวสายโซ่ของหมู่อัลคิลในอนุพันธ์ของ pyrrolidone จะทำให้การซึมของยาทางผิวหนังเพิ่มมากขึ้น ซึ่งเป็นผลจากกลไกการเพิ่มการไหลของไขมัน (lipid fluidity) ส่วนกลไกในการเพิ่มการซึมผ่านของ estradiol นั้น NMP ทำหน้าที่เป็น co-permeate และช่วยเพิ่มความสามารถในการละลายของ estradiol ที่ผิวหนัง¹⁶ NMP สามารถช่วยปรับปรุงความสามารถในการละลายของยาได้โดยการทำหน้าที่เป็นตัวทำละลายร่วม (cosolvent) และสารประกอบเชิงซ้อน (complexing agent) และมีข้อดีคือ มีความเสถียรทางความร้อน การระเหยต่ำ และมีความปลอดภัยมากกว่าการใช้เอทานอล ซึ่ง NMP เป็นทางเลือกที่ดีสำหรับการใช้เป็นสารเพิ่มการละลาย (solubilizer) ในอุตสาหกรรมการผลิตยา¹⁷

NMP สามารถนำไปใช้เป็นส่วนช่วยเพิ่มการซึมผ่าน (enhancer) ในระบบเจลได้ โดยในระบบ reservoir-type transdermal delivery system (TDS) ที่ใช้พอลิเมอร์ชนิดประจุลบ และไม่มีประจุ และใช้ pyrrolidone และ NMP เป็นสารช่วยเพิ่มการซึมผ่าน จากการทดสอบการปลดปล่อยยา bupranolol แบบนอกร่างกายผ่านผิวหนังของหนู พบว่า pyrrolidone และ NMP สามารถเพิ่มอัตราการซึมผ่านของยาทางผิวหนังได้ โดย pyrrolidone จะช่วยเพิ่มการซึมผ่านยา bupranolol ได้มากถึง 3 เท่า ขณะที่ NMP สามารถเพิ่มการซึมผ่านยา bupranolol ได้เพียง 1.5 เท่า¹⁸ ในปัจจุบันมีตำรับยาที่ใช้การซึมผ่านทางผิวหนังของ morphine hydrochloride เป็นจำนวนมาก โดย Sugibayashi และคณะ (1989) ได้ศึกษาการเตรียมเจลโดยใช้ laurocapram (Azone) เป็นสารช่วยในการซึมผ่านและใช้ NMP เป็นสารร่วมเพื่อช่วยเพิ่มการซึมผ่าน (co-enhancer) พบว่าการซึมผ่านผิวหนังของ morphine hydrochloride เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว และพบว่าการซึมผ่านทางผิวหนังของ morphine hydrochloride มีน้อยมากถ้าใช้ NMP เพียงอย่างเดียว สำหรับตำรับยานี้มีประโยชน์มากต่อการบรรเทาอาการปวดอย่างรุนแรงและเรื้อรังของผู้ป่วย¹⁷

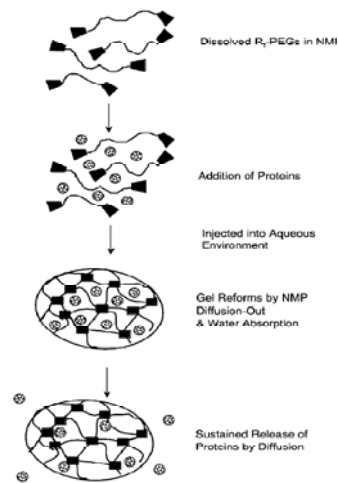
อิทธิพลของ NMP ที่มีต่อระบบไมโครอิมัลชัน พบว่า NMP สามารถเพิ่มพื้นที่การเกิดไมโครอิมัลชันใน phase diagram ได้ทั้งระบบอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำ (O/W) และระบบน้ำในน้ำมัน (W/O) คือระบบของ PEG-35-castor oil (Cremophore® EL) – glyceryl caprylate/caprate (Capmul® MCM) – water และระบบ Cremophore® EL-isopropyl myristate (IPM) – water ซึ่ง NMP ทำหน้าที่เป็นสารก่ออิมัลชันร่วม พบว่าในระบบ (Cremophore®

EL) – (Capmul[®] MCM) – water เมื่อใช้ NMP ปริมาณ 0.5 เท่าของ Cremophore[®] EL จะทำให้พื้นที่การเกิดไมโครอิมัลชันมากที่สุด ใน phase diagram และในระบบ Cremophore[®] EL- IPM – water พบว่าเมื่อใช้ NMP ปริมาณ 1 เท่าของ Cremophore[®] EL จะมีพื้นที่การเกิดไมโครอิมัลชันมากที่สุดและไม่ปรากฏการเกิดเป็นเจลให้เห็นใน phase diagram ซึ่ง NMP จะไปช่วยเพิ่มการไหลและเพิ่มเอนโทรปี (entropy) ให้กับระบบไมโครอิมัลชัน¹⁹

การใช้ N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) ในการพัฒนาเจลก่อดำวยการแลกเปลี่ยนตัวทำละลาย

เนื่องจากสมบัติการช่วยละลายยาและพอลิเมอร์บางชนิดได้ดี จึงมีความสนใจนำ NMP มาใช้ประโยชน์ในการพัฒนาระบบก่อดำวยการแลกเปลี่ยนตัวทำละลาย สำหรับตัวอย่างตำรับดังกล่าวนี้สำหรับฉีด เช่น การใช้ poly (DL-lactide) เป็นพอลิเมอร์ และใช้ tinidazole เป็นสารออกฤทธิ์ โดยใช้ poly (DL-lactide) ที่มีน้ำหนักโมเลกุล 5,700 ปริมาณ 30% นำมาละลายใน NMP 70% และใช้ tinidazole 4 - 6% โดยน้ำหนัก²⁰ และในระบบนำส่งยา leuprolide acetate ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งฮอร์โมน testosterone เพื่อใช้รักษา มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งเต้านม เยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ และอาการเป็นหนุ่มสาวก่อนวัย ซึ่งทำการทดลองในหนู ในตำรับนี้มี NMP เป็นตัวทำละลายพอลิเมอร์ lactide/glycolide copolymer ที่มีสัดส่วน 75/25 และใช้ leuprolide acetate 3% โดยน้ำหนัก ทำให้ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของสารนี้ยาวนานกว่า 3 เดือน²¹

ในงานวิจัยของ Tae และคณะ²² ได้นำ NMP มาประยุกต์สำหรับการควบคุมการปลดปล่อยสารในกลุ่มโปรตีนอย่าง เช่น human growth hormone (hGH) โดยอาศัยหลักการของการดึงดูดทางกลของหมู่ปลายสายโซ่ของ poly (ethylene glycol) ที่มีการดัดแปลงด้วย fluorocarbon (Rf-PEGs) และการเปลี่ยนสภาวะของสารจากสารละลายเป็นสภาวะเจลโดยการแพร่ผ่านออกจากสารละลายของ NMP ออกสู่ภายนอกและน้ำที่อยู่บริเวณรอบ ๆ จะแพร่เข้ามาแทนที่ ทำให้เกิดเป็นเจลขึ้น ในการทดสอบสมบัติการออกฤทธิ์นานของ hGH ภายนอกในร่างกายโดยใช้วิธีการฉีดสารละลายของ Rf-PEGs พบว่าสารละลายจะเกิดเป็นไฮโดรเจล (hydrogel) ซึ่งเกิดจาก hydrophobic interaction ของหมู่ปลายสายโซ่ โดย hGH ใน hydrogel มีความเสถียรทำให้การปลดปล่อยเกิดขึ้นอย่างช้า ๆ โดยใช้เวลากการปลดปล่อยสารประกอบเชิงซ้อนของ hGH กับ Zn²⁺ เป็นเวลานานกว่า 2 สัปดาห์ โดยโปรตีนไม่เกิดการเกาะกลุ่มและแตกออกตั้งแต่แรกเริ่ม ดังแสดงให้เห็นในรูปที่ 2²²



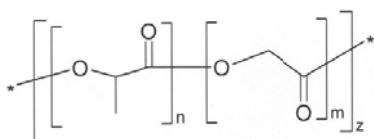
รูปที่ 2 การเกิดระบบ hydrogel และการปลดปล่อยสารกลุ่มโปรตีน²²

สมบัติการไหลของเจลนับเป็นสิ่งสำคัญที่จะต้องศึกษาเพื่อการพัฒนาตำรับยาเจล จากการศึกษาการไหลของ sucrose acetate isobutyrate (SAIB) ในตัวทำละลายต่าง ๆ คือ ethanol, ethyl lactate และ NMP พบว่าเอทานอลสามารถทำละลาย SAIB ได้ดีที่สุดคือ ทำให้ความหนืดลดลงจาก 1.29 Pa.s เป็น 0.11 Pa.s เมื่อเพิ่มปริมาณเอทานอลจาก 10% เป็น 20% และการไหลของเจลเป็นแบบนิวโตเนียน และเมื่อเพิ่ม polylactic acid เป็น 10% โดยน้ำหนัก พบว่าทำให้การปลดปล่อยยา risperidone ลดลงจาก 20.2% เหลือเพียง 3.5% เพราะฉะนั้นตำรับยาเจลที่ใช้พอลิเมอร์คือ SAIB จึงเหมาะสำหรับใช้เป็นเจลสำหรับยาฉีด²³ ในการศึกษาผลของสารยึดเกาะที่มีผลต่อการซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์กับเท้าหนูของตัวยา ciclopirox พบว่าตัวยามีความสามารถในการซึมผ่านได้สูงสุดในระบบที่มีสารยึดเกาะคือ acrylic ที่มีหมู่ hydroxyl เป็นหมู่ฟังก์ชัน ตามด้วย styrene-isobutylene-styrene, styrene-butadiene-styrene, silicone และ polyisobutylene และการเติม NMP, polypropylene glycol 400 (PPG 400), dimethylsulfoxide (DMSO), Labrasol[®], mercaptoethanol และ transcutool[®] จะช่วยเป็นตัวเสริมในการทำให้ซึมผ่านของสารยึดเกาะดียิ่งขึ้น²⁴

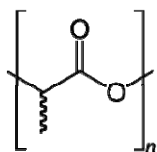
พอลิเมอร์ที่เกิดเจลโดยกระบวนการเปลี่ยนแปลงตัวทำละลาย (solvent exchange)

พอลิเมอร์ที่มีการนำมาศึกษาเกี่ยวกับกระบวนการเกิดเป็นเจลโดยกลไกการเปลี่ยนแปลงตัวทำละลาย คือ PLGA ซึ่งมีสูตรโครงสร้างดังรูปที่ 3 และ poly (lactic acid) หรือ polylactide (PLA) ซึ่งมีสูตรโครงสร้างดังรูปที่ 4 สารนี้มีสมบัติสลายตัวทางชีวภาพ (biodegradable) และมีสมบัติเข้ากันได้ทางชีวภาพ (biocompatible) สามารถละลายได้ในตัวทำละลายที่เข้ากันได้กับร่างกาย เช่น NMP, DMSO, propylene glycol, 2-pyrrolidone และ triacetin และเมื่อสารละลายดังกล่าวถูกฉีดลงในระบบที่มีน้ำ

จะมีผลให้พอลิเมอร์เปลี่ยนสภาพเป็นของแข็ง ซึ่งสมบัติดังกล่าวทำให้นิยมนำมาพัฒนาเป็นระบบนำส่งยา เช่น ยาฝังใต้ผิวหนัง (implant)²⁵

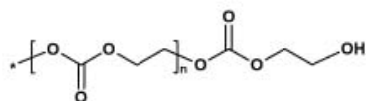


รูปที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของ poly (D,L-lactide-co-glycolide) (PLGA)²⁶



รูปที่ 4 โครงสร้างทางเคมีของ poly (lactic acid) (PLA)²⁷

Poly (ethylene carbonate) (PEC) ซึ่งมีสูตรโครงสร้างดังรูปที่ 5 เป็นพอลิเมอร์อีกชนิดหนึ่งที่มีการนำมาศึกษาเกี่ยวกับการเกิดเป็นเจลโดยการแลกเปลี่ยนตัวทำละลาย โดยในการศึกษาจะใช้ NMP และ DMSO เป็นตัวทำละลาย โดยพบว่าหากใช้ NMP เป็นตัวทำละลายจะต้องใช้น้ำในการเกิดเจลมากกว่าใช้ DMSO เป็นตัวทำละลาย และความหนืดของสารละลายพอลิเมอร์จะเพิ่มขึ้นเมื่อลดอุณหภูมิลง หรือเพิ่มปริมาณของพอลิเมอร์ที่ใช้²⁸



รูปที่ 5 โครงสร้างทางเคมีของ poly (ethylene carbonate) (PEC)²⁹

รูปแบบการปลดปล่อยยาจาก *in situ* gel ซึ่งมีกลไกการเกิดเจลเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงตัวทำละลาย (solvent exchange)

การปลดปล่อยยาจาก *in situ* gel ที่ใช้ PLGA เป็นพอลิเมอร์ในการก่อเจลและใช้ NMP เป็นตัวทำละลาย โดยใช้ยา risperidone และ paliperidone เป็นยาต้นแบบในการศึกษา พบว่า NMP ซึ่งเป็นตัวทำละลายยาจะถูกปลดปล่อยได้อย่างรวดเร็วในวันแรก โดยพบว่าการแพร่ของ NMP ปริมาณ 5% ออกจากระบบ ที่เวลา 6 ชั่วโมง สำหรับระบบที่มีการบรรจุยา paliperidone 50% จะมีการแพร่ของ NMP ดีกว่าระบบที่ไม่ได้บรรจุยา ระบบที่มี PLGA น้อยกว่าจะมีความหนืดของระบบน้อยกว่าส่งผลให้การแพร่ผ่านของตัวทำละลายเกิดได้ดีกว่า และพบว่าหากตัวทำละลายแพร่ออกมาได้มากกว่าจะมีการปลดปล่อยยาที่มากกว่าด้วย²⁵ สำหรับระบบนำส่งยาที่ออกฤทธิ์นานสำหรับควบคุมการปลดปล่อย hGH

โดยใช้ poly (ethylene glycol) ที่มีการดัดแปลงปลายสายโซ่โมเลกุลด้วย fluorocarbon และใช้ NMP เป็นตัวทำละลาย พบว่าในระบบของเจลที่มีการเติม Zn²⁺ จะมีการปลดปล่อย hGH ได้นานถึงสองสัปดาห์²⁰

การเปรียบเทียบการปลดปล่อยยาจาก *in situ* gel ที่ใช้ NMP เป็นตัวทำละลายที่ทดสอบในร่างกาย (*in vivo*) และนอกร่างกาย (*in vitro*)

ในการทดสอบเพื่อเปรียบเทียบการปลดปล่อยสาร tempo-benzoate (TB) ปริมาณ 5 mmol/kg จาก *in situ* gel ที่ใช้ PLGA เป็นพอลิเมอร์ในการก่อเจล และใช้ NMP เป็นตัวทำละลาย โดยใช้พอลิเมอร์นี้ในความเข้มข้น 30% w/v การทดลองการปลดปล่อยสาร TB ภายนอกร่างกายทำโดยใช้เข็มขนาด 25 gauge ฉีดสารละลายปริมาณ 200 ไมโครลิตรลงในพอสเฟตบัพเฟอร์ความเข้มข้น 0.1 M ปริมาณ 50 มิลลิลิตร และการทดลองการปลดปล่อยสาร TB ภายในร่างกายทำโดยใช้เข็มขนาด 25 gauge ฉีดสารละลายปริมาณ 100 ไมโครลิตรเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous) ของหนูที่ถูกควบคุมสภาวะแวดล้อม ผลการศึกษาพบว่าการปลดปล่อยสาร TB ที่ 1 ชั่วโมงปริมาณ 83.1 ± 2.1% เมื่อทดสอบภายนอกร่างกาย และ 81.7 ± 4.5% เมื่อทดสอบภายในร่างกาย โดยระบบมีการปลดปล่อยสาร TB ที่ 6 ชั่วโมงปริมาณ 89.1 ± 3.0% เมื่อทดสอบภายนอกร่างกาย และ 85.0 ± 9.2% เมื่อทดสอบภายในร่างกาย และการปลดปล่อยสารทั้งหมดที่เวลา 24 ชั่วโมงพบว่าสามารถปลดปล่อยสารนี้ ปริมาณ 95.6 ± 1.0% เมื่อทดสอบภายนอกร่างกาย และปริมาณ 94.0 ± 3.0% เมื่อทดสอบภายในร่างกาย แสดงว่าการปลดปล่อยภายนอกร่างกายและภายในร่างกายมีความสัมพันธ์กันโดยระบบสามารถควบคุมการปลดปล่อยสารได้ในปริมาณที่ใกล้เคียงกัน¹³

ประโยชน์ของ *in situ* gel ที่ใช้ NMP เป็นตัวทำละลาย

มีการนำ *in situ* gel ที่ใช้ NMP เป็นตัวทำละลายมาใช้ประโยชน์ทางเภสัชกรรมเป็นจำนวนมากเนื่องจาก NMP เป็นสารที่เข้ากับร่างกายได้ หากได้รับในปริมาณต่ำจะไม่ก่อให้เกิดอันตรายและสามารถขับออกจากร่างกายได้โดยทางปัสสาวะ ประโยชน์ต่าง ๆ ของ *in situ* gel เช่นการใช้ poly (ethylene glycol)s ที่มีการดัดแปลงปลายสายโซ่ และใช้ NMP เป็นตัวทำละลายมาควบคุมการปลดปล่อยของ hGH เพื่อให้การปลดปล่อยสารนี้เป็นแบบเนิ่น (sustained release)²⁰ และเพื่อพัฒนาเป็นตำรับยาฝังช่วยในการควบคุมการปลดปล่อยยารักษาโรคจิต (antipsychotic drug)²⁵

ตัวอย่าง *in situ gel* ที่มีการใช้ในท้องตลาด

Eligard[®] เป็นการใช้พอลิเมอร์ คือ PLGA ละลายใน NMP บรรจุยา leuprolide acetate เพื่อใช้ในการรักษา prostate cancer, breast cancer, ovarian cancer และ endometrial cancer นอกจากนี้สามารถใส่รักษาอะเร็งที่มีผลมาจากฮอร์โมนแล้วยังสามารถใส่รักษา endometriosis, infertility และ benign prostatic hypertrophy (BPH) โดยบริหารยาแบบ subcutaneous (SC) หรือ intramuscular (IM) สำหรับผลิตภัณฑ์ ชื่อ Atridox[®] และ Doxyrobe[®] เป็นการใช้พอลิเมอร์ คือ PLA ละลายใน NMP ที่บรรจุยา doxycycline hyclate โดย Atridox[®] จะใช้รักษาโรคปริทันต์อักเสบในคน และ Doxyrobe[®] จะใช้รักษาโรคปริทันต์อักเสบในสุนัข การบริหารยาจะฉีดเข้าไปในร่องลึกปริทันต์ (periodontal pocket) ส่วนผลิตภัณฑ์ชื่อ Atrisorb[®] เป็นการใช้พอลิเมอร์ คือ PLA ละลายใน NMP ช่วยฟื้นฟูเนื้อเยื่อที่ถูกทำลายโดยโรคปริทันต์ ซึ่งบริหารยาโดยการฉีดเข้าไปในร่องลึกปริทันต์

บทสรุป

การก่อเจลโดยการแลกเปลี่ยนตัวทำละลายมักนิยมใช้พอลิเมอร์ คือ poly (D,L-lactide-co-glycolide) (PLGA) โดยตัวทำละลายที่นิยมใช้ คือ N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) ซึ่งมีกลไกการเกิดเจล คือ ตัวทำละลายจะแพร่ออกจากพอลิเมอร์และมีตัวทำละลายอีกชนิดที่พอลิเมอร์ดังกล่าวไม่ละลายแพร่เข้าไปแทนที่ทำให้เกิดเป็นเจล โดยระบบดังกล่าวสามารถควบคุมให้ปลดปล่อยสารออกฤทธิ์ได้นาน ระบบนำส่งยาดังกล่าวมีการพัฒนาเป็นรูปแบบยาเพื่อฝังใต้ผิวหนังเพื่อควบคุมการปลดปล่อยยาให้ออกฤทธิ์นั้น

เอกสารอ้างอิง

- พินดา อัครพิชญนธ์. เกสซ์ภัณฑ์รูปแบบกึ่งแข็ง. นครปฐม. คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร, 2552: น.26-27.
- Abdellaoui KS, Castionib NV, Gurny R. Local delivery of antimicrobial agents for the treatment of periodontal diseases. *Eur. J. Pharm Biopharm* 2000;50:83-99.
- Miller SC, Donovan MD. Effect of poloxamer 407 gel on the miotic activity of pilocarpine nitrate in rabbits. *Int J Pharm* 1982;12:147-152.
- Rozier A, Mazuel C, Grove J, Plazonnet B, Gelrite. A novel, ionactivated, in-situ gelling polymer for ophthalmic vehicles. Effect on bioavailability of timolol. *Int J Pharm* 1989;57:163-168.
- Shi LC, Xiao WR, Qi ZZ, et al. *In situ gel* based on gellan gum as new carrier for nasal administration of mometasone furoate. *Int J Pharm* 2009;365:109-115.
- Edsman K, Carlfors J, Petersson R. Rheological evaluation of poloxamer as an *in situ gel* for ophthalmic use. *Eur J Pharm Sci* 1998; 6:105-112.
- Ju YL, Kyung SK, Yun MK, et al. In vivo efficacy of paclitaxel-loaded injectable *in situ-forming gel* against subcutaneous tumor growth. *Int J Pharm* 2010;392:51-56.
- Weng L, Romanov A, Rooney J, Chen W. Non-cytotoxic, *in situ gelable hydrogels* composed of N-carboxyethyl chitosan and oxidized dextran. *Biomaterials* 2008;29:3905-3913.
- Iqbal Z, Jain N, Jain GK, et al. Dental therapeutic systems. *Recent Pat Drug Deliv Formul* 2008;2:58-67.
- Chang JY, Oh YK, Choi HG, Kim YB, Kim CK. Rheological evaluation of thermosensitive and mucoadhesive vaginal gels in physiological conditions. *Int J Pharm* 2002;241:155-163.
- Ruel-Gariepy E, Leroux JC. *In situ-forming hydrogels-review of temperature-sensitive systems.* *Eur J Pharm Biopharm* 2004;58:409-426.
- Royals MA, Fujita SM, Yewey GL, Rodriguez J, Schultheiss PC, Dunn RL. Biodegradable *in situ forming implant system* in rhesus monkeys. *J Biomed Mater Res* 1999;45:231-239.
- Sabine K, Hendrik M, Karsten M. Do *in situ forming PLG/NMP implants* behave similar *in vitro* and *in vivo*? A non-invasive and quantitative EPR investigation on the mechanisms of the implant formation process. *J Control Release* 2008;130:220-225.
- Methylpyrrolidone. (Accessed on May 1, 2012, at <http://en.wikipedia.org/wiki/Methylpyrrolidone>)
- Login RB. Pyrrolidone-based surfactants. *JAOCS* 1995;72:759-771.
- Koizumi A, Fujii M, Kondoh M, Watanabe Y. Effect of N-methyl-2-pyrrolidone on skin permeation of estradiol. *Eur J Pharm Biopharm* 2004;57:473-478.
- Sanghvi R, Narazaki R, Machatha SG, Yalkowsky SH. Solubility improvement of drugs using N-methyl pyrrolidone. *AAPS Pharm Sci Technol* 2008;9:366-376.
- Babu RJ, Pandit JK. Effect of penetration enhancers on the release and skin permeation of bupranolol from reservoir-type transdermal delivery-systems. *Int J Pharm* 2005;288:325-334.
- Bachhav YG, Date AA, Patravale VB. Exploring the potential of N-methyl-2-pyrrolidone as a cosurfactant in the microemulsion systems. *Int J Pharm* 2006;326:186-189.
- Qin Y, Li L, Li W, Yuan M, Zhu Y, Guo S. Preparation of biodegradable and sustained released gel of tinidazole. *J. Biomed. Eng* 2007; 24:87-90.
- Ravivarapu HB, Moyer KL, Dunn RL. Sustained suppression of pituitary-gonadal axis with and injection, *in situ forming implant* of leuprolide acetate. *J Pharm Sci* 2000;89:732-741.
- Giyoonng T, Julia AK, Jeffrey AH. Sustained release of human growth hormone from *in situ forming hydrogels* using self-assembly of fluoroalkyl-ended poly(ethylene glycol). *J Appl Biomater* 2005;26:5259-5266.
- Lu YX, He HB, Cui Y, Tang X. Rheological properties of sucrose acetate isobutyrate *in situ gel*. *Acta Pharmaceutica Sin* 2007;42: 445-449.
- Myoung Y. Choi HK. Permeation of ciclopirox across porcine hoof membrane: effect of pressure sensitive adhesives and vehicles. *Eur J Pharm Sci* 2003;20:319-325.
- Lexi W, Aiping W, Xiaolei Z, et al. Design of a long-term antipsychotic *in situ forming implant* and its release control method and mechanism. *Int J Pharm* 2012;427:284-292.
- University of South Australia. New strategies for promoting angiogenesis in biodegradable polymeric tissue engineering scaffolds: A materials science approach. (Accessed on May 1,

- 2012, at <http://w3.unisa.edu.au/iwri/futurestudents/phdprojects/new-strategies.asp>)
27. Polylactic acid. (Accessed on May 21, 2012, at http://en.wikipedia.org/wiki/Polylactic_acid)
28. Liu Y, Kemmer A, Keim K, Curdy C, Petersen H, Kissel T. (Poly(ethylene carbonate) as a surface-eroding biomaterial for in situ forming) parenteral drug delivery systems: A feasibility study. *Eur J Pharm Biopharm* 2010;76:222–229.
29. Stoll GH, Nimmerfall F, Acemoglu M, et al. Poly(ethylene carbonate)s, part II : degradation mechanisms and parenteral delivery of bioactive agents. *J Control Release* 2001;76:209-225.

Editorial note

*Manuscript received in original form on May 30, 2012;
accepted in final form on November 5, 2012.*