

ลิขสิทธิ์ : ศูนย์เทคโนโลยีโลหะและวัสดุแห่งชาติ สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ

ปี : 2559

ชื่อเรื่อง : การพัฒนาวัสดุโครงร่างไฮโดรเจลสำหรับการปลดปล่อยยาเพื่อป้องกันภาวะกระดูกขากรรไกรตายในผู้ป่วยที่ใช้ยาบิสฟอสโฟเนต

เมือง : กรุงเทพฯ

ภาษา : ไทย

สถานที่พิมพ์ : สำนักงานศูนย์วิจัยและให้คำปรึกษาแห่งมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

นักวิจัย : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ทันทแพทย์ ดร. วีรชัย สิงห์ถนัดกิจ

บทคัดย่อ :

ยาโซเลโดรอนิคเอซิดเป็นยาในกลุ่มบิสฟอสโฟเนตที่ถูกนำมาใช้รักษาโรคกระดูกที่เกี่ยวข้องกับภาวะที่มีการสลายกระดูกโดยเซลล์สลายกระดูกมากผิดปกติ เช่น โรคกระดูกพรุน ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มนี้อาจเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายหลังจากที่มีการทำอันตรายกับกระดูกโดยยาโซเลโดรอนิคเอซิดเป็นพิษและยับยั้งพัฒนาการและการทำงานของเซลล์สลายกระดูกและเซลล์สร้างกระดูก ทำให้เกิดกระดูกขากรรไกรตายและติดเนื้อที่กระดูกตายนั้น ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการป้องกันการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายนี้ได้ วัตถุประสงค์ในโครงการวิจัยนี้คือ พัฒนาโครงร่างไฮโดรเจลที่สามารถปลดปล่อยยาเจอร์รานิลเจอร์รานีโอลหรือยาซิมวาสเตติน ร่วมกับยาคลินดามัยซิน ได้อย่างต่อเนื่องและควบคุมได้และศึกษาผลของโครงร่างไฮโดรเจลเหล่านี้ต่อการต้านผลของยาโซเลโดรอนิคเอซิด ตลอดจนงูหน้ที่ด้านเนื้อเยื่อแบคทีเรียในระดับห้องปฏิบัติการ

จากผลการศึกษาพบว่า ยาซิมวาสเตตินไม่ช่วยต้านความเป็นพิษต่อเซลล์ของยาโซเลโดรอนิคเอซิด แต่พบว่ายาเจอร์รานิลเจอร์รานีโอลสามารถต้านความเป็นพิษของยาโซเลโดรอนิคเอซิดในเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์และเซลล์ RAW 264.7 ได้ที่น้อยที่สุดที่สามารถยับยั้งและฆ่าเชื้อแบคทีเรีย *Streptococcus sanguinis* (ATCC® 10556™) ได้เท่ากับ 0.05 และ 0.1 µg/ml ตามลำดับ ผลการศึกษาของการพัฒนาโครงร่างไฮโดรเจลพบว่าโครงร่างไฮโดรเจลคาร์บอกซีเมธิลไคโตซานที่พัฒนาขึ้นชนิดต่าง ๆ ได้แก่ MSN-P200 CDM-CMCS-6 0 GGOH, MSN-P-200 CDM-CMCS-120 GGOH, (5MSN-P-240 CDM+1MSNNH₂(DS20))-CMCS-60GGOH และ (5MSN-P-240CDM+1MSN-NH₂(DS20))-CMCS-120GGOH สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรีย *S. sanguinis* ได้นาน 14 วัน และเซลล์ต้นกำเนิดมีเซนไคม์และเซลล์ RAW 264.7 ตอบสนองต่อโครงร่างไฮโดรเจลแต่ละชนิดแตกต่างกัน โดยสามารถต้านพิษยาโซเลโดรอนิคเอซิดต่อความมีชีวิตของเซลล์ในสายเซลล์สร้างกระดูกและเซลล์ในสายเซลล์สลายกระดูกได้นานประมาณ 12-14 วัน โดยเซลล์ที่รอดชีวิตจากความเป็นพิษของยาโซเลโดรอนิคเอซิดนี้สามารถพัฒนาไปเป็นเซลล์สร้างกระดูก และเซลล์สลายกระดูกได้ในภาวะที่จะนำมาศึกษาเพิ่มเติมเพื่อนำไปศึกษาต่อในสัตว์ทดลองเพื่อประเมินศักยภาพของโครงร่างไฮโดรเจลชนิดนี้ในการปลดปล่อยยาเพื่อการป้องกันการเกิดภาวะกระดูกขากรรไกรตายในผู้ป่วยที่ได้รับยาโซเลโดรอนิคเอซิดต่อไป

Copyright : National Metal and Materials Technology Center
Year : 2016
Title : Development of drug-releasing hydrogel scaffolds for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw
City : Bangkok
Language : Thai
Publisher : Thammasat University Research and Consultancy Institute
Researcher : Assistant Professor Dr. Weerachai Singhatanadgit
Abstract :

Zoledronic acid (ZA), a potent bisphosphonate (BP), has been used routinely to manage skeletal disorders associated with pathologic bone loss. The use of BP is possibly associated with BP-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) following bone injury by its cytotoxicity and inhibition of osteoclast and osteoblast differentiation and functions, thus causing osteonecrosis. Patients with BRONJ suffer from pain and infection of the exposed bone. Currently, prevention protocol has not yet been established. The present study was aimed to develop hydrogel scaffolds with sustained and controlled releases of geranylgeraniol or simvastatin together with clindamycin to prevent ZA cytotoxicity and inhibition of cell differentiation with anti-bacterial activity in vitro.

The experimental results showed that simvastatin was unable to reverse the cytotoxic effect of ZA, thus being excluded from the study. In contrast to simvastatin, ZA cytotoxicity to mesenchymal stem cells (MSCs) and RAW 264.7 cells was prevented by geranylgeraniol (GGOH) at 10-25 μ M and 5 μ M, respectively. Minimum Inhibitory Concentration (MIC) and Minimum Bactericidal Concentration (MBC) of clindamycin for *Streptococcus sanguinis* (ATCC[®] 10556TM) were found to be 0.05 and 0.1 μ g/ml, respectively. In addition, the hydrogel scaffolds consisting of carboxymethyl chitosan and two different types of mesoporous silica nanoparticles loaded with clindamycin and GGOH could sustainably release both drugs for 7-10 days. Particularly, the developed hydrogel scaffolds, namely MSN-P-200CDM-CMCS60GGOH, MSN-P-200CDM-CMCS-120GGOH, (5MSN-P-240CDM+1MSN-NH₂(DS20))-CMCS60GGOH and (5MSN-P-240CDM+1MSN-NH₂(DS20))-CMCS-120GGOH, effectively inhibited the growth of *S. sanguinis* for 14 days. MSCs and RAW 264.7 cells differentially responded to these hydrogel scaffolds, but all of them rescued the cells from the cytotoxic effect of ZA for approximately 12-14 days. The rescued cells were able to undergo normal differentiation under ZA-free condition. The most promising controlled drug releasing hydrogel scaffold appeared to be (5MSN-P-240CDM+1MSN-NH₂(DS20))-CMCS-60GGOH, which, however, requires further studies and development before testing it in a suitable animal model of BRONJ. The success of the future animal project will undoubtedly lead to the use of such a drug releasing hydrogel scaffold in prevention of BRONJ in patients.