

50353801 : MAJOR : PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

KEY WORDS : HOLLOW MICRONEEDLES / INJECTION / TRANSDERMAL DELIVERY /
MACROMOLECULES

NANTHIDA WONGLERTNIRANT : HOLLOW MICRONEEDLES AS A CARRIER FOR
ENHANCING SKIN PENETRATION OF HYDROPHILIC PERMEANTS. THESIS ADVISORS :
ASSOC. PROF. TANASAIT NGAWHIRUNPAT, Ph.D., AND ASSOC. PROF. PRANEET
OPANASOPIT, Ph.D. 114 pp.

The objective of this research was to study the parameters affecting the skin permeability of drug when employing the hollow microneedle as a delivery method. Thus, the potential of a hollow microneedle for enhancing the transdermal delivery of a large molecular hydrophilic compound was investigated. The effect of variable parameters i.e. injection volume, number of injections, concentration, and molecular size, on the *in vitro* drug release behavior was determined from skin. A hollow microneedle was prepared from a 33-gauge hypodermic needle. Fluorescein isothiocyanate (FITC)-dextrans (MW 4 kDa), FD-4, was used as a model compound, and it was favorably loaded into the lower epidermis as well as the superficial dermis of the dorsal rat skin by a hollow microneedle. Up to 20 μ L (bolus injection) of FD-4 solution was successfully administered into the excised rat skin without any leakage. In all cases, more than 60% of FD-4 was released from the skin over 8 h. The release profiles of FD-4 were analyzed by the Higuchi model based on Fick's law of diffusion. It was observed that release rates of FD-4 from the skin were approximately linearly increased with the amount of FD-4 injected ($R^2=0.955-0.985$), and almost the same independent of the number of injections with the same total volume delivered. The release profiles from skin of the different concentrations of FD-4 solution were not significant difference. The FD-4 release rates of the first 30% release, however, were tended to decrease with the small injection volume of the higher concentration. The diffusivity of FD-4 after administration by a hollow microneedle was almost the same as its diffusivity in the viable epidermis and dermis layer and much greater than that in the stratum corneum (SC), indicating that the SC is a rate-limiting barrier for any substances to cross the skin into the body. The release profiles from drug-loaded skins were also compared by changing the molecular weight (MW, 20–40,000 Da) of the hydrophilic model compounds. The larger molecular size of compounds caused the lower release rate from skin. Moreover, the results revealed that the viable epidermis and dermis restricted the penetration of macromolecules which have MW more than 40 kDa. These studies suggest the utilization of hollow microneedle to enhance transdermal delivery of even large molecular hydrophilic compounds and provide useful information for designing an effective hollow microneedle system.

Program of Pharmaceutical Technology

Graduate School, Silpakorn University

Student's signature

Academic Year 2011

Thesis Advisors' signature 1. 2.

50353801 : สาขาวิชาเทคโนโลยีเกษตรกรรม

คำสำคัญ : ไมโครนิตเดิ้ลชนิดรูกลวง / การฉีด / ระบบนำส่งผ่านผิวหนัง / สาร โมเลกุลใหญ่

บันทึกา วงศ์เลิศนิรันดร์ : การเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของสารซึมผ่านที่มีคุณสมบัติชอบน้ำโดยอาศัยตัวพาไมโครนิตเดิ้ลชนิดรูกลวง. อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : ภก.รศ.ดร.ชนะเศรษฐ์ งามหิรัญพัฒน์ และ ภญ.รศ.ดร.ปราณีต โอปนณะโสภิต. 114 หน้า.

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อการซึมผ่านผิวหนังของสารต้นแบบเมื่อนำส่งโดยใช้ไมโครนิตเดิ้ลชนิดรูกลวง โดยศึกษาความสามารถของไมโครนิตเดิ้ลชนิดรูกลวงในการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของสารโมเลกุลใหญ่ที่มีคุณสมบัติชอบน้ำและศึกษาผลของปัจจัยต่างๆ ได้แก่ ปริมาตรที่ฉีด จำนวนครั้งของการฉีด ความเข้มข้น และขนาดโมเลกุล ต่อพฤติกรรมการปลดปล่อยออกจากผิวหนังด้วยวิถีภายนอก ร่างกาย ไมโครนิตเดิ้ลชนิดรูกลวงที่ใช้เตรียมจากเจ็มนิโคตอีน 33 สารต้นแบบที่ใช้ในการทดสอบ คือ ฟลูออเรสซิน ไอโซโพรินอลีน ไอโซชาเนตเด็กซ์แทรนส์น้ำหนักโมเลกุล 4000 คอลตัน (FD-4) จากผลการศึกษาพบว่า การใช้ไมโครนิตเดิ้ลชนิดรูกลวงสามารถนำส่ง FD-4 เข้าสู่ผิวหนังหนุในชั้นหนังกำพร้าส่วนล่างรวมถึงส่วนบนของชั้นหนังแท้ในปริมาณที่มากที่สุดถึง 20 ไมโครลิตรต่อการฉีดหนึ่งครั้ง โดยไม่พบการรั่วซึมของสารทดสอบออกจากผิวหนัง FD-4 มากกว่า 60% ถูกปลดปล่อยออกจากผิวหนังภายในระยะเวลา 8 ชั่วโมง รูปแบบการปลดปล่อยของ FD-4 ถูกนำมาวิเคราะห์โดยสมการของฮิกูชิ (Higuchi model) ซึ่งเป็นไปตามกฎการแพร่ของฟิค (Fick's law of diffusion) พบว่าอัตราเร็วในการปลดปล่อยของ FD-4 ออกจากผิวหนังเพิ่มขึ้น โดยมีแนวโน้มเป็นเส้นตรง (สัมประสิทธิ์การทำนายมีค่าระหว่าง 0.955 ถึง 0.985) เมื่อเพิ่มปริมาณยาที่ฉีดเข้าสู่ผิวหนัง และให้ค่าใกล้เคียงกัน โดยไม่ขึ้นกับจำนวนครั้งของการฉีดสารในปริมาตรสุทธิที่เท่ากัน ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญต่อรูปแบบการปลดปล่อยของ FD-4 ออกจากผิวหนังเมื่อใช้สารละลายที่มีความเข้มข้นต่างกัน อย่างไรก็ตามพบว่าการฉีดสารละลายที่มีความเข้มข้นสูงแต่ลดปริมาตรในการฉีดทำให้อัตราเร็วในการปลดปล่อยของ FD-4 ลดลง สัมประสิทธิ์การแพร่ของ FD-4 ในผิวหนังเมื่อนำส่งด้วยไมโครนิตเดิ้ลชนิดรูกลวงมีค่าใกล้เคียงกับสัมประสิทธิ์การแพร่ในชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิตและชั้นหนังแท้ แต่มากกว่าในชั้นสตราตัม คอร์เนียอย่างมาก แสดงให้เห็นว่าผิวหนังชั้นสตราตัม คอร์เนียแสดงบทบาทสำคัญในการควบคุมอัตราการดูดซึมผ่านผิวหนังของสารต่างๆที่จะเข้าสู่ร่างกาย นอกจากนี้รูปแบบการปลดปล่อยออกจากผิวหนังถูกเปรียบเทียบระหว่างสารต้นแบบที่มีคุณสมบัติชอบน้ำซึ่งมีมวลโมเลกุลต่างกัน พบว่าสารประกอบมวลโมเลกุลใหญ่จะมีอัตราในการปลดปล่อยออกจากผิวหนังช้า ชั้นหนังกำพร้าที่มีชีวิตและชั้นหนังแท้จะขัดขวางการแพร่ผ่านของสาร โมเลกุลใหญ่ขนาด 40 กิโลดอลตันขึ้นไป จากการศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการใช้ไมโครนิตเดิ้ลชนิดรูกลวงเพื่อเพิ่มการนำส่งยาผ่านผิวหนังโดยเฉพาะสาร โมเลกุลใหญ่ที่มีคุณสมบัติชอบน้ำและให้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์ต่อการพัฒนาระบบนำส่งที่มีประสิทธิภาพโดยอาศัยไมโครนิตเดิ้ลชนิดรูกลวง

สาขาวิชาเทคโนโลยีเกษตรกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ลายมือชื่อนักศึกษา

ปีการศึกษา 2554

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ 1. 2.