49353801 : สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม
คำสำคัญ : ไอทราโคนาโซล / การตกผลึกซ้ำ / นาโนอิมัลชัน / นาโนพาร์ทิเคิล / เพกติน

กนกพร บูรพาพัธ : การเพิ่มการดูดซึมของยาไอทราโคนาโซลในทางเดินอาหารโดยใช้นาโนเทคโนโลยี. อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : รศ.ดร.พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์ และ PROF. DR. HIROFUMI TAKEUCHI. 200 หน้า.

ไอทราโคนาโซลเป็นยาต้านเชื้อราที่มีประสิทธิภาพต่อเชื้อจุลินทรีย์ซึ่งก่อให้เกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสในผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง ไอทราโคนาโซลเป็นยาละลายน้ำยากซึ่งการดูดซึมในทางเดินอาหารของตัวยาถูกจำกัดด้วยการละลาย ดังนั้นการศึกษานี้จึงศึกษาการเพิ่มละลายของไอทราโคนาโซลเพื่อเพิ่มการดูดซึมของตัวยาในทางเดินอาหารด้วย 2 วิธี คือ การตกผลึกซ้ำและการเตรียมเป็นนาโนพาร์ทิเคิล การตกผลึกยาโดยวิธีการลดอุณหภูมิและการตกผลึกด้วยตัวทำละลายที่สามารถละลายยาได้ต่ำ ทำให้ตัวยาไอทราโคนาโซลจากการตกผลึกทั้งสองวิธีเกิดการเปลี่ยนแปลงรูปผลึกแต่ไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงภาวะพหุสัณฐาน การละลายยาจึงเกิดการเปลี่ยนแปลงได้น้อย โดยการละลายของยาเพิ่มขึ้นเมื่อพื้นที่ผิวของผลึกยาเพิ่มขึ้น ไอทราโคนาโซลในรูปของแข็งอสัณฐานสามารถเตรียมโดยวิธีการตกผลึกโดยการระเหยด้วยเครื่องทำแห้งแบบเยือกแข็งและเครื่องระเหยสุญญากาศแบบหมุน ไอทราโคนาโซลในรูปแบบของแข็งอสัณฐานมีการละลายเพิ่มขึ้น 14 เท่าหลังจากตกผลึกด้วยการระเหยภายใต้สุญญากาศโดยใช้เครื่องทำแห้งแบบเยือกแข็งในคลอโรฟอร์ม แต่มีความคงตัวต่ำ โดยเปลี่ยนแปลงกลับเป็นผลึกเมื่อเก็บไว้ในระยะเวลานาน นาโนพาร์ทิเคิลซึ่งประกอบด้วยเพกตินเตรียมจากแม่แบบนาโนอิมัลชันสามารถเพิ่มการละลายของตัวยาไอทราโคนาโซล นาโนอิมัลชันสามารถเตรียมได้จากเครื่องปั่นผสมชนิดธรรมดาและชนิดความดันสูง การเตรียมโดยเครื่องปั่นผสมชนิดความดันสูงสามารถเตรียมนาโนอิมัลชันได้แม้ใช้เพกตินความเข้มข้นต่ำกว่า การเตรียมนาโนพาร์ทิเคิลสามารถเตรียมได้โดยไม่จำเป็นต้องเติมสารป้องกันการเกิดผลึกน้ำแข็ง เนื่องจากเพกตินสามารถรักษาโครงสร้างของนาโนพาร์ทิเคิลระหว่างการทำแห้งแบบเยือกแข็ง การเติมไอทราโคนาโซลในตำรับรวมทั้งชนิดและความเข้มข้นของเพกตินมีผลต่อขนาดและสมบัติของนาโนพาร์ทิเคิล การใช้เพกตินชนิดหมู่เมธอกซีสูงสามารถเตรียมนาโนพาร์ทิเคิลที่มีสมบัติเหมาะสมต่อการดูดซึมในทางเดินอาหารคือสามารถกระจายตัวกลับได้ดี ละลายได้ดีและมีความคงตัวสูง จากการศึกษาการดูดซึมยาไอทราโคนาโซลในสัตว์ทดลองพบว่าตัวยาไอทราโคนาโซลในรูปแบบของแข็งอสัณฐานไม่สามารถเพิ่มการดูดซึมยาได้ ในขณะที่รูปแบบนาโนพาร์ทิเคิลสามารถเพิ่มการดูดซึมยาได้ดี โดยเฉพาะการใช้นาโนพาร์ทิเคิลที่เตรียมจากเพกตินชนิดที่มีปริมาณหมู่เมธอกซีสูงซึ่งสามารถเพิ่มการดูดซึมของตัวยาได้ดีกว่าผลิตภัณฑ์ที่วางขายในท้องตลาด ดังนั้นการเตรียมด้วยวิธีนี้จึงอาจนำไปใช้ในการพัฒนาผลิตภัณฑ์ยาละลายน้ำยากเพื่อเพิ่มการดูดซึมในทางเดินอาหารได้

สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร ปีการศึกษา 2553

ลายมือชื่อนักศึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ 1. ..... 2. .....

49353801 : MAJOR : PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY
KEY WORD : ITRACONAZOLE / RECRYSTALLIZATION / NANOEMULSIONS / NANOPARTICLES / PECTIN
KANOKPORN BURAPAPADH : ABSORPTION ENHANCEMENT OF ITRACONAZOLE IN GASTROINTESTINAL TRACT USING NANOTECHNOLOGY. THESIS ADVISORS : ASSOC. PROF. PORNSAK SRIAMORNSAK, Ph.D. AND PROF. HIROFUMI TAKEUCHI, Ph.D. 200 pp.

Itraconazole (ITZ) is an effective antifungal for opportunistic infectious microorganisms in Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected patients. ITZ is a poorly water-soluble drug, which oral absorption depends on drug dissolution. Therefore, in this study, the dissolution of ITZ was enhanced in order to improve the oral absorption by two approaches, which are recrystallization and nanoparticle formation. ITZ crystals recrystallized by cooling crystallization and antisolvent addition showed the different crystal habits from the untreated ITZ but no change in drug polymorphism was observed. The dissolution of ITZ crystals was improved upon the increasing of the crystal surface area. However, the increasing of drug dissolution is relatively small. The amorphous ITZ could be prepared by evaporative crystallization using lyophilizer and rotary evaporator. The dissolution of ITZ was 14-fold increased after recrystallization, in chloroform, by vacuum evaporation using lyophilizer. However, the amorphous ITZ was changed to crystalline after long-term storage. The pectin-based nanoparticles prepared from nanoemulsion templates were also used for improving the dissolution of ITZ. Simple homogenization and high-pressure homogenization were used to prepare nanoemulsions. Both techniques provided satisfactory nanoemulsions but, with high-pressure homogenization, nanoemulsions can be formed even using a lower pectin amount. An addition of cryoprotectant was not necessary in lyophilization process due to the ability of pectin to maintain nanoparticles structure during the process. The presence of ITZ, type and concentration of pectin highly influenced the size and properties of nanoparticles. High methoxyl pectin (HMP) provided preferable nanoparticles for oral absorption because of the good redispersibility, dissolution properties and stability. *In-vivo* absorption of ITZ from the amorphous ITZ and ITZ-loaded nanoparticles was studied. Amorphous ITZ did not provide a good result on ITZ absorption while the ITZ-loaded nanoparticles showed an excellence result. HMP-based nanoparticles demonstrated the greatest oral absorption enhancement which was also better than the ITZ commercial product. Therefore, the HMP-based nanoparticles is a promising formulation for absorption enhancement of ITZ.

Program of Pharmaceutical Technology Graduate School, Silpakorn University Academic Year 2010
Student's signature .....
Thesis Advisors' signature 1. ..... 2. .....