



รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์

เรื่อง

การพัฒนาการนำส่งยาต้านอักเสบ 5-อะมิโนซาลิซิลิก แอซิด
สู่ลำไส้ใหญ่ส่วนโคลอนโดยการเชื่อมต่อกับโพลีเอทิลีนกลัยคอล

Synthesis of Poly(ethylene) Glycol-5-Amino Salicylic Acid
Conjugates for Colonic Specific Drug Delivery

สนับสนุนโดย

งบประมาณเงินรายได้มหาวิทยาลัย ประเภททั่วไป ประจำปี 2549

รายชื่อผู้วิจัย

1. ผศ.ดร.ชิตชไม โอวาทสารพร
2. รศ.ดร.ฤดีกร วิวัฒน์ปรุฑี

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

บทคัดย่อ

5-อะมิโนซาลิไซลิก แอซิด (5-ASA) ซึ่งเป็นยาในกลุ่มตัวเลือกหลักที่ใช้ในการรักษาอาการอักเสบในบริเวณลำไส้ ได้ถูกพัฒนาให้อยู่ในรูปของพอลิเมอร์ คอนจูเกต เพื่อใช้ในการนำส่งยาไปยังลำไส้ใหญ่อย่างเฉพาะเจาะจง ในการศึกษาที่พอลิเอทิลีน กลัยคอล หรือ PEG (มวลโมเลกุล 5106, 5000, 4000 และ 3677 ดาลตัน) เป็นพอลิเมอร์ที่ละลายน้ำได้ ซึ่งถูกนำมาศึกษาโดยใช้เป็นตัวนำส่งยา พอลิเมอร์ คอนจูเกตที่สังเคราะห์ขึ้นนั้นอยู่ในรูปของสารประกอบเอไมด์และเอสเทอร์ มีจุดประสงค์เพื่อนำส่งตัวยา (5-ASA) ไปยังลำไส้เล็กส่วนปลายและลำไส้ใหญ่ ซึ่งเป็นบริเวณที่มักพบอาการของโรคโครห์นและลำไส้อักเสบ ในการสังเคราะห์ได้เลือกพารา-อะมิโนเบนโซอิก แอซิด (PABA) เป็นตัวเชื่อมต่อระหว่าง PEG กับซาลิไซลิก แอซิด (SA) ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์และปลดปล่อยให้ 5-ASA ในลำไส้

เมื่อทำการทดสอบการละลาย พบว่าสารสังเคราะห์ PEG-(PABA-SA) คอนจูเกตที่ได้สามารถละลายในน้ำได้มากกว่า 5-ASA ถึง 200 เท่า ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส นอกจากนี้ยังพบว่าคอนจูเกตซึ่งมีพันธะเอสเทอร์ หรือเอไมด์ และพันธะเอโซอยู่ในโครงสร้างทางเคมี มีความคงตัวเมื่อทำการทดสอบในสารละลายซีเตรตบัฟเฟอร์ pH 1.2, ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 6.8 และ 7.5 เป็นระยะเวลา 6, 12 และ 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ตามลำดับ ในการทดลองขั้นสุดท้ายได้ทำการทดสอบการปลดปล่อยยา (5-ASA) จากพอลิเมอร์คอนจูเกตในส่วนประกอบในทางเดินอาหารของหนู rat ซึ่งถูกเตรียมในสารละลายซีเตรตบัฟเฟอร์ pH 1.2 (กระเพาะอาหาร), ฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 6.8 (ลำไส้เล็ก) และฟอสเฟตบัฟเฟอร์ 7.5 (ลำไส้ใหญ่) ซึ่งมีเปปโตนผสมอยู่ร้อยละ 1 เป็นระยะเวลา 6, 12 และ 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ตามลำดับ โดยใช้ HPLC ในการวิเคราะห์ และประเมินผลการทดลอง ซึ่งรูปแบบการปลดปล่อยยาของพอลิเมอร์ คอนจูเกตทุกตัว ได้ถูกนำมาเปรียบเทียบกับรูปแบบการปลดปล่อยยาของซัลฟาซาลาซีน (positive compound) พบว่าซัลฟาซาลาซีนสามารถปลดปล่อย 5-ASA ออกมาได้อย่างรวดเร็วในส่วนของลำไส้ใหญ่ภายในเวลา 1 ชั่วโมง ในขณะที่พอลิเมอร์ คอนจูเกตปลดปล่อยยาออกมาอย่างช้าๆ ใน 6 ชั่วโมงแรก และสามารถปลดปล่อยยาออกมาได้อย่างต่อเนื่องจนถึงระดับยาสูงสุดภายใน 24 ชั่วโมง นอกจากนี้ยังพบว่าหลังจากการทดสอบการปลดปล่อยยาในลำไส้เล็กเป็นเวลา 12 ชั่วโมง ทั้งพอลิเมอร์ คอนจูเกตและซัลฟาซาลาซีนสามารถปลดปล่อย 5-ASA ออกมาในส่วนของลำไส้เล็กได้บางส่วน แสดงให้เห็นว่าพอลิเมอร์ คอนจูเกตที่ใช้ในการศึกษานี้มีศักยภาพในการนำส่งยาเพื่อรักษาอาการอักเสบในลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่

คำค้น: พอลิเอทิลีน กลัยคอล, 5-อะมิโนซาลิไซลิก แอซิด, พารา-อะมิโนเบนโซอิก แอซิด, การนำส่งยาไปลำไส้ใหญ่

Abstract

For targeting the drug specifically to the colon, the first choice of therapeutic agents, 5-aminosalicylic acid (5-ASA) was developed in polymer conjugated form. Poly(ethylene) glycol (PEG) with molecular weight of 5106, 5000, 4000 and 3677 Da were chosen as water soluble polymers for colonic specific drug delivery. The polymeric conjugates, by both ester and amide bonds were synthesized to accomplish the local delivery of the active compound, 5-ASA, to the terminal ileum (Crohn's disease) and/or the colon (Crohn's disease and ulcerative colitis). *Para*-aminobenzoic acid (PABA) was used as a spacer between the polymer, PEG, and the pro-moeity drug, salicylic acid (SA). The PEG-(PABA-SA) conjugates could be dissolved in distilled water 200 times, compared to 5-ASA at 25°C. The ester, amide and azo bonds containing in the products were stable in citrate buffer pH 1.2, phosphate buffer pH 6.8 and 7.5 after 6, 12 and 24 hours incubation period, respectively, at 37 °C. The release amounts of the free drug, 5-ASA, from the corresponding products-PEG conjugates in the rats gastrointestinal contents treated with 1% peptone in citrate buffer pH 1.2 (simulated gastric content), phosphate buffer pH 6.8 (simulated intestinal content) and phosphate buffer pH 7.5 (simulated colonic content) for 6, 12 and 24 hours, respectively, at 37 °C, were evaluated by validated high performance liquid chromatography (HPLC). The drug release profiles of the conjugates were compared to the drug release profiles of sulfasalazine, which was used as positive compound. Sulfasalazine released 5-ASA rapidly in colonic content (within 1 hour), whereas the PEG conjugates presented the slow release profiles in the first 6 hours and continued to release up to maximum within 24 hours. Moreover, the PEG conjugates and sulfasalazine could also release 5-ASA after 12-hour incubation in intestinal content. The results from *in vitro* study demonstrated that the developed polymer conjugates have potential for use as intestinal and colonic drug delivery systems.

Keywords: Poly(ethylene) glycol (PEG); 5-Aminosalicylic acid (5-ASA); *p*-Aminobenzoic acid (PABA); Colonic drug delivery