

ชื่อวิทยานิพนธ์	การพัฒนาเซลลูโลสเมมเบรนที่ประกอบด้วยพอลิเมอร์ที่มีรอยพิมพ์ ประทับของเอส-โพรพาราโนลอลเพื่อนำส่งทางผิวหนังของบีต้าบล็อค เกอร์อีแนนทิโอเมอร์
ผู้เขียน	นายณฤศม แห่งทอง
สาขาวิชา	เภสัชศาสตร์
ปีการศึกษา	2549

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้เพื่อสำรวจความเป็นไปได้ในการนำพอลิเมอร์ที่มีรอยพิมพ์
ประทับโมเลกุลกับเซลลูโลสเมมเบรนที่ได้จากผลิตภัณฑ์ของเชื้อแบคทีเรียมารวมกันเพื่อควบคุม
การเลือกปลดปล่อยเฉพาะอิแนนทิโอเมอร์ของโพรพาราโนลอลสำหรับการนำส่งทางผิวหนัง
เซลลูโลสเมมเบรนที่ประกอบด้วยพอลิเมอร์ที่มีรอยพิมพ์ประทับ โมเลกุล 2 ชนิด คือ พอลิเมอร์ที่มี
รอยพิมพ์ประทับที่เป็นอนุภาคขนาดไมโครกับพอลิเมอร์ที่มีรอยพิมพ์ประทับที่เป็นชั้นบางซึ่งจะถูก
ประกอบเข้ากับเซลลูโลสเมมเบรน พอลิเมอร์ที่มีรอยพิมพ์ประทับ โมเลกุลที่อยู่ในรูปของอนุภาค
ขนาดไมครอนที่จำเพาะสำหรับเอส-หรือ อาร์-โพรพาราโนลอลถูกสังเคราะห์ขึ้น โดยใช้วิธีโพลีเมอร์
ไรเซชันแบบ 2 วัฏภาค (suspension polymerization) โดยโมโนเมอร์ฟังก์ชันเอ็มเอเอ (MAA) กับโม
โนเมอร์ที่เป็นตัวเชื่อมโยงอีดีเอ็มเอ (EDMA) เกิดปฏิกิริยาโพลีเมอร์ไรเซชันในตัวทำละลาย
คลอโรฟอร์ม (chloroform) ที่มีเอส-หรือ อาร์-โพรพาราโนลอลเป็นตัวพิมพ์จากนั้นอนุภาคของพอลิ
เมอร์ที่มีรอยพิมพ์ประทับถูกเติมลงใน 50% สารละลายแบคทีเรียเซลลูโลสเมมเบรนที่ใช้เอ็นเอ็ม
เอ็มโอ (NMMO) เป็นตัวทำละลาย การปลดปล่อยของอิแนนทิโอเมอร์เดี่ยวๆของโพรพาราโนลอล
จากอิแนนทิโอเมอร์ผสมถูกศึกษาด้วยวิธีทดสอบการละลาย(dissolution method) ในตัวทำละลาย
ชนิดต่างๆกันคือ สารละลายบัฟเฟอร์ พีเอช 3, 5.5, 7.4 และ คลอโรฟอร์ม

จากการทดลองพบว่าเอส-โพรพาราโนลอลถูกควบคุมนำส่งออกมาจากเซลลูโลสเมมเบรนที่
ประกอบด้วยพอลิเมอร์ที่มีรอยพิมพ์ประทับมากที่สุดเมื่อใช้ตัวทำละลายเป็นบัฟเฟอร์พีเอช 7.4
นอกจากนี้ยังพบว่า การเลือกนำส่งเฉพาะอิแนนทิโอเมอร์ (enantioselective delivery) จะเพิ่มขึ้นเมื่อ
มีการเพิ่มปริมาณของพอลิเมอร์ ส่วนการเลือกนำส่งเฉพาะอิแนนทิโอเมอร์ของเซลลูโลสเมมเบรน
ที่ประกอบด้วยพอลิเมอร์ที่มีรอยพิมพ์ประทับ โมเลกุลผ่านหนังหนุจะมากกว่าเซลลูโลสเมมเบรนที่
ประกอบด้วยพอลิเมอร์ที่ไม่มีรอยพิมพ์ประทับ โมเลกุล

ส่วนในกรณีของเซลลูโลสเมมเบรนที่ประกอบด้วยพอลิเมอร์ที่มีรอยพิมพ์ประทับ โมเลกุลที่เตรียมให้เป็นชั้นบางของพอลิเมอร์ซึ่งใช้เอ็มเอเอ (MAA) เป็นโมโนเมอร์ฟังก์ชัน อีดีเอ็มเอ (EDMA) เป็นโมโนเมอร์ตัวเชื่อมโยงและเอส-โพรพราโนลอลเป็นตัวพิมพ์บนเซลลูโลสเมมเบรนที่ใช้เป็นตัวรองรับพบว่า สูตรคาร์บที่ 1 ซึ่งมีปริมาณของอีดีเอ็มเอมากที่สุดจะนำส่งเอส-โพรพราโนลอลมากกว่าอาร์-โพรพราโนลอลมากที่สุดทั้งการทดสอบแบบการแพร่ผ่านและการทดสอบผ่านหนังหนู

ซีแอลเอสเอ็ม (CLSM) ถูกนำมาใช้ศึกษากลไกการเลือกนำส่งเฉพาะอิแนนทิโอเมอร์จากเซลลูโลสเมมเบรนที่ประกอบด้วยพอลิเมอร์ที่มีรอยพิมพ์ประทับ โมเลกุลทั้ง 2 แบบ โดยใช้อนุพันธ์ของโพรพราโนลอลเป็นต้นแบบในการศึกษา ซึ่งการปลดปล่อยของอนุพันธ์ของเอส-โพรพราโนลอลจากเซลลูโลสเมมเบรนที่ประกอบด้วยอนุภาคของพอลิเมอร์ที่มีรอยพิมพ์ประทับของเอส-โพรพราโนลอล พบว่ากลไกการนำส่งจะประกอบด้วยการดูดซับที่จำเพาะกับโมเลกุลแล้วนำส่งออกไปตามสถานะแห้งและเปียกของพอลิเมอร์ดังนั้นเซลลูโลสเมมเบรนที่ประกอบด้วยอนุภาคของพอลิเมอร์ที่มีรอยพิมพ์ประทับสามารถที่จะประยุกต์ใช้ในการควบคุมการนำส่ง โมเลกุลเป้าหมายได้ในส่วนของเซลลูโลสเมมเบรนที่ประกอบด้วยอนุภาคของพอลิเมอร์ที่มีรอยพิมพ์ประทับของอาร์-โพรพราโนลอล พบว่าอนุพันธ์ของอาร์-โพรพราโนลอลจะจับกับรอยพิมพ์ประทับของอาร์-โพรพราโนลอลที่สร้างขึ้นแล้วปลดปล่อยออกมามากกว่าเอส-โพรพราโนลอลและในกรณีของเซลลูโลสเมมเบรนที่ประกอบด้วยชั้นบางของพอลิเมอร์ที่มีรอยพิมพ์ประทับ โมเลกุลของเอส-โพรพราโนลอลนั้น พบว่าจะเลือกปลดปล่อยเฉพาะเอส-โพรพราโนลอลโดยเอส-โพรพราโนลอลจะจับกับรอยพิมพ์ประทับที่สร้างขึ้นแล้วก็ปลดปล่อยออกมาจับกับรอยพิมพ์ประทับตัวถัดๆ ไปเป็นลำดับชั้นจนปลดปล่อยออกมา

Thesis Title	Development of <i>S</i> -Propranolol-Imprinted Polymer Composite Cellulose Membrane for Transdermal Delivery of β -Blocker Enantiomer
Author	Mr. Naruedom Tangthong
Major Program	Pharmaceutical Sciences
Academic Year	2006

ABSTRACT

The aim of this work was to explore the possibility of incorporating a molecularly imprinted polymer (MIP) with a bacterially-derived cellulose membrane, for the enantioselective controlled-release of racemic propranolol for dermal delivery. Two different composite MIP cellulose membranes, MIP microsphere composite membrane and MIP thin-layer composite membrane were prepared. The microsphere of MIP specific for *S*-propranolol enantiomer was synthesized using a suspension polymerization method. Methacrylic acid (MAA) was copolymerized with ethylene glycol dimethacrylate (EDMA) in chloroform in the presence of *S*- (or *R*-) propranolol template. The MIP particles were subsequently loaded into a bacterial cellulose membrane using a solvent casting method involving an aqueous solution of 50% *N*-methylmorpholine-*N*-oxide. The release of the propranolol enantiomers loaded into membrane as in situ was examined using a dissolution testing method with various solvents (pH 3, 5.5, 7.4 buffers and chloroform). The enantiomer release profiles showed that the *S*-enantiomer delivery is completely controlled by the composite MIP membrane with the greatest enantioselective being obtained in case of pH 7.4 as the medium. The effect of drug: polymer ratio and %polymer loading in the membrane was determined. Enantioselectivity of the MIP composite membrane can be promoted by increasing the polymer loading. The enantioselectivity of the MIP particle composite membrane placed on excised rat skin was studied either with racemic propranolol formulated in the membrane or racemic propranolol loaded into donor phase. The enantioselective release observed in vitro percutaneous permeation study using rat skin of composite MIP microsphere membrane was more than the composite non-imprinted polymer (NIP) microsphere membrane. In this case, the MIP composite membrane prepared from MIP

grafted on the pore surface of bacterial cellulose membrane base by using radical polymerization between functional monomer (MAA), cross-linking monomer (EDMA) and template (*S*-propranolol). For MIP grafted membrane, the *S*-propranolol was higher than that *R*-propranolol of three formulae but *S/R* selectivity from formulation 1 which contain highest amount of EDMA was highest in both diffusion measurement and in vitro percutaneous penetration study. The confocal laser scanning microscope (CLSM) technique was applied to investigate the enantioselective transport of propranolol enantiomer across excised rat skin, using a propranolol ester prodrug as fluorescent model compound. Thus, the enantioselective release of the fluorescently-active 1-pyrene-butyryl ester prodrug of *S*-propranolol from the MIP composite membranes and its diffusion and transit across excised rat skin was monitored by confocal laser scanning microscopy. The mechanism underlying the release of *S*-propranolol from the MIP microparticle composite membrane in the presence of racemic propranolol was found to involve specific adsorption and mobility of this enantiomer at the binding site in the MIP microparticle as the latter undergo a transition from the dry to wet state. The proposed MIP microparticle composite membrane controlled release system may be applicable for fabrication of novel membranes with self-controllable permeability responding to the presence of target solutes. For MIP microparticle membrane produced by integration of *R*-propranolol imprinted polymer, that racemic propranolol was loaded into donor phase either propranolol probe diffuse into the membrane and more of the *R*-probe bind to MIP particles and have greater release of this enantiomer into receiving phase. Whist, MIP grafted membrane showed the facilitation release of the *S*-enantiomer template, which a fixed-carrier mechanism was considered to involve as that the template bind selectively to MIP binding sites and a reactive diffusion can take place by step-wise dissociation and selective binding to neighbored MIP sites.