

ชื่อวิทยานิพนธ์	การออกแบบสูตรตำรับยาสูดต้านวัณโรคผงแห้ง
ผู้เขียน	นายสมชาย สวัสดิ์
สาขาวิชา	เภสัชศาสตร์
ปีการศึกษา	2547

บทคัดย่อ

การออกแบบสูตรตำรับยาต้านวัณโรคในรูปผงแห้งอาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาวัณโรค เนื่องจากสามารถนำส่งยาไปทำลายเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* ที่ปอดได้โดยตรง วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อพัฒนาระบบนำส่งยาต้านวัณโรคในรูปผงแห้งเพื่อใช้เป็นยาสูดสูด ทางเดินหายใจ โดยใช้วิธีผลิต 3 วิธี ได้แก่ physical mixing, spray drying และ spraying into antisolvent วิธี physical mixing เตรียมโดยการผสม micronised rifampicin หรือ micronised isoniazid กับ fine และ/หรือ micronised carriers (trehalose, mannose และ lactose) ในอัตราส่วนต่างกัน วิธี spray drying ใช้เตรียม isoniazid ซึ่งมี trehalose และ lactose เป็น carrier วิธี spraying into antisolvent ใช้เตรียม rifampicin ซึ่งมี cholesterol และ lecithin ช่วยในการกักเก็บยาไว้ภายใน และใช้ trehalose หรือ mannose เป็น carrier ทุกสูตรตำรับนำมาประเมิน content uniformity และโอกาสในการนำส่งยาสู่ทางเดินหายใจโดยใช้ twin stage impinger (TSI) และ Andersen cascade impactor (ACI) จากนั้นคำนวณค่า emitted dose (ED), fine particle fraction (FPF), mass median aerodynamic diameter (MMAD) และประเมินอีกครั้งเมื่อครบกำหนด 3 เดือน การเตรียมโดยวิธี physical mixing โดยใช้ fine trehalose หรือ fine lactose พบว่าโอกาสในการนำส่ง rifampicin และ isoniazid สู่ทางเดินหายใจส่วนล่างสูงกว่าการใช้ micronised trehalose หรือ micronised lactose (ได้ FPF > 60%) ซึ่งตรงกันข้ามกับการใช้ micronised mannose โดยพบว่าสามารถนำส่งตัวยาสำคัญสู่ทางเดินหายใจส่วนล่างได้สูงกว่า fine mannose (ได้ FPF > 60%) ในขณะที่สูตรตำรับ spraying into antisolvent พบว่าการใช้ เฉพาะ trehalose เป็น carrier เท่านั้นที่ได้ลักษณะผงแห้งที่เหมาะสมในการเตรียมเป็นยาสูดสูด ทางเดินหายใจ ทุกสูตรตำรับของ isoniazid พบว่ามี %content ใกล้เคียง 100% และมีความคงตัว ตลอดระยะเวลา 3 เดือน ในขณะที่สูตรตำรับของ rifampicin มี %content ประมาณ 80%-105% และมีค่าลดลงเป็น 67%-102% เมื่อเก็บไว้ 3 เดือน ส่วนค่า MMAD ของทุกสูตรตำรับน้อยกว่า 5 μm ซึ่งเหมาะในการนำส่งสู่ทางเดินหายใจส่วนล่าง ผลการทดสอบความไวของสูตรตำรับกับเชื้อ

M. tuberculosis โดยวิธี broth microdilution พบว่าทุกสูตรตำรับของ isoniazid ให้ค่า minimum inhibitory concentration (MIC) ที่ต่ำกว่า 1.7 ถึง 3.4 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ isoniazid เดี่ยวๆ ในขณะที่ MIC ของสูตรตำรับ rifampicin มีค่าใกล้เคียงกับการใช้ rifampicin เดี่ยวๆ ยกเว้นสูตรตำรับ rifampicin ซึ่งเตรียมโดยวิธี spraying into antisolvent โดยให้ค่า MIC สูงกว่า นอกจากนี้ การทดสอบความไวของสูตรตำรับกับเชื้อ *M. bovis* โดยการใช้ flow cytometry พบว่าทุกสูตรตำรับของ rifampicin และ isoniazid สามารถฆ่าเชื้อได้ไม่แตกต่างจากการใช้ rifampicin หรือ isoniazid เดี่ยวๆ ($P > 0.05$) จากผลการศึกษาพบที่สามารถเตรียมยาต้านวัณโรคเป็นยาสูดสูทางเดินหายใจผงแห้งโดยวิธีดังกล่าวได้ โดยมีขนาดอนุภาคที่เหมาะสม มีความคงตัวและมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อวัณโรคได้ค่อนข้างดีกว่าการใช้เพียงตัวยาดเดี่ยวๆ

Thesis Title Formulation Design of Antituberculosis Dry Powder Inhalers
Author Mr.Somchai Sawatdee
Major Program Pharmaceutical Sciences
Academic Year 2004

ABSTRACT

Formulation design of antituberculosis drugs as dry powder inhalers may improve the efficacy of lung tuberculosis treatment because it delivers drugs directly to the lungs where the *Mycobacterium tuberculosis* resides. The objective of this study is to develop antituberculosis drugs as dry powder inhalers by physical mixing, spray drying and spraying into antisolvent. Micronised rifampicin and micronised isoniazid was formulated as dry powder inhalers by mixing with micronised and/or fine sugar carriers (trehalose, mannose and lactose) in several ratios. Isoniazid was formulated as dry powder inhalers by spray drying with trehalose or lactose as carrier. Rifampicin can be encapsulated by spraying into antisolvent using cholesterol and lecithin. Encapsulated rifampicin was mixed with trehalose or mannose as carriers in dry powder formulations. All formulations were evaluated for content uniformity and opportunity for delivery efficacy to lower airway by twin stage impinger (TSI) and Andersen cascade impactor (ACI). The results were calculated as the emitted dose (ED), fine particle fraction (FPF) and mass median aerodynamic diameter (MMAD) and these parameters were compared with the values obtain after a storage period of 3 months. The results show that the physical mixing formulations with fine trehalose and fine lactose can be delivered to the lower stage over 60%, which are higher than

those formulations containing micronised carriers. In contrast, the formulations with micronised mannose can be delivered to the lower stage over 60%, which these were higher than the formulations with fine mannose. In the case of spraying into antisolvent, only the trehalose formulations showed the physical properties suitable for dry powder inhalers. The content uniformity of all isoniazid dry powder formulations is almost 100% and maintains high stability over 3 months. The rifampicin dry powder formulations have %content about 80-105 and the content were reduced to 67-102% after storage period of 3 months. The MMADs of all formulations were less than 5 μm which were predicted to deliver drug to the lower airways. Drug susceptibility testing of *M. tuberculosis* by broth microdilution showed that the isoniazid dry powder formulations gave MIC of 1.7 to 3.4 times lower than the standard isoniazid. The MIC of rifampicin dry powder formulations is equal to standard rifampicin except the rifampicin dry powder formulation produced by spraying into antisolvent. Flow cytometry analysis of viable *M. bovis* revealed that rifampicin and isoniazid dry powder formulations gave similar results. This may indicate that the antituberculosis drugs as dry powder formulations can be used to improve the availability of drug in the lower airways *in vitro*.