

บทคัดย่อ

ปัจจุบันนี้สูตรตำรับยาสูดสูทางเดินหายใจชนิดผงแห้งนิยมนำใช้แลคโตสเป็นสารนำส่งยา ซึ่งประสิทธิภาพการนำส่งยาสู่อวัยวะเป้าหมายในรูปยาสูดสูทางเดินหายใจอยู่ในระดับ 10 % ของขนาดยาที่ใช้ ทำให้นักวิจัยพยายามคิดค้นสารนำส่งยาชนิดใหม่ที่สามารถเพิ่มปริมาณยาสู่อวัยวะเป้าหมายและสามารถปลดปล่อยยาได้อย่างรวดเร็วกรณีที่ต้องการรักษาโรคเฉียบพลันและต้องมั่นใจว่าปลอดภัยต่อผู้ใช้ ในการศึกษาที่เลือกไซโคลเด็กทรีน 2 ชนิด คือ gamma cyclodextrin (GCD) และ dimethyl-beta-cyclodextrin (DMCD) เป็นสารช่วยนำส่งยา โดยเตรียมเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับยาตัวแทนกลุ่มหอบหืดคือ salbutamol จากนั้นนำมาทำให้อยู่ในรูปผงแห้งโดยผ่านกระบวนการ freeze drying และทำการประเมินคุณสมบัติสารประกอบเชิงซ้อนผงแห้งโดยใช้เทคนิค Fourier Transform Infrared (FTIR), Differential Scanning Calorimetry (DSC), X-RAY Diffractometry (XRD) จากนั้นนำสารประกอบเชิงซ้อนทั้ง 2 ชนิดมาย่อยขนาดเป็น micronised size ก่อนนำมาเตรียมเป็นสูตรตำรับยาสูดสูทางเดินหายใจชนิดผงแห้งที่มีแลคโตสเป็นสารเจือจาง สูตรตำรับที่ได้เมื่อนำมาศึกษาการนำส่งยาไปยังตำแหน่งต่าง ๆ ในเครื่องมือจำลองแบบนอกร่าง โดยใช้ Twin Stage Impinger (TSI) ตามที่กำหนดในเภสัชตำรับประเทศอังกฤษ ปี 2541 โดยแบ่งเป็น upper และ lower stage ซึ่งเป็นตัวบ่งถึงปริมาณยาที่ยึดเกาะทางเดินหายใจส่วนบนและส่วนล่างตามลำดับ และได้ตรวจหาปริมาณไซโคลเด็กทรีนที่ยึดเกาะที่ตำแหน่งต่าง ๆ นอกจากนี้ยังศึกษาผลของแลคโตสในสูตรตำรับที่มีต่อการนำส่งยา ปริมาณไซโคลเด็กทรีนที่ถูกนำส่งสู่ lower stage ได้ถูกมาใช้ศึกษาพิษของไซโคลเด็กทรีนโดยเปรียบเทียบกับน้ำเกลือและนำมาฉีดเข้าช่องท้องของหนูขาวและวัดระดับ blood urea nitrogen (BUN), creatinine และศึกษาความเป็นพิษต่อเม็ดเลือดแดงของคน และศึกษาถึงการปลดปล่อยยาออกจากสูตรตำรับ ผลการทดลองพบว่ายา salbutamol และไซโคลเด็กทรีนเกิดสารประกอบเชิงซ้อนได้โดย DMCD ซึ่งสามารถเพิ่มการละลายของ salbutamol ได้ดีกว่า GCD (ซึ่งยืนยันจาก phase solubility profile และยืนยันการเกิดอันตรกิริยาจาก FTIR, DSC และ XRD) และเมื่อนำไซโคลเด็กทรีนเหล่านี้มาเตรียมเป็นสูตรตำรับยาผงแห้งและศึกษาการนำส่งยาสูดสูทางเดินหายใจ พบว่า GCD เป็นสารที่ช่วยนำส่งยาสู่อวัยวะ lower stage ได้ดีกว่าสูตรตำรับที่มีแลคโตสเดี่ยว หรือแม้แต่ว่าสูตรที่มี DMCD เป็นสารช่วยเตรียมยาในสูตรตำรับ นอกจากนี้ เมื่อศึกษาความเป็นพิษของไซโคลเด็กทรีนในช่วงความเข้มข้นที่ ตรวจพบใน lower stage พบว่า GCD มีความปลอดภัยมากกว่า DMCD โดยพิจารณาจาก ระดับ BUN และ creatinine ที่ใกล้เคียงกับ control มาก ขณะที่ DMCD แสดงค่าตัวแปรต่าง ๆ ที่สูงกว่า นอกจากนี้การแตกของเม็ดเลือดแดงที่สอดคล้องกับผลการศึกษาความเป็นพิษในหนู นั่นคือเม็ดเลือดแดงแตกน้อยมากในกรณี GCD ที่ระดับความเข้มข้น 0.5-2 mg% ในการศึกษาการปลดปล่อยยาออกจากสูตรตำรับที่มี GCD และ DMCD เป็นสารช่วยเตรียมยาพบว่าการละลายจะเกิดเร็วมาก กล่าวคือภายใน 5 นาที สูตรตำรับที่มี GCD แสดงค่าการละลายประมาณ 70% และตำรับที่มี DMCD จะละลายออกมาประมาณ 80% และ เมื่อเวลาผ่านไป 30 นาที มีการปลดปล่อยยาออกมาเกือบทั้งหมดจากสูตรตำรับทั้งสอง จากผลการทดลองที่ได้รับ สรุปได้ว่า GCD สามารถเพิ่มการนำส่งยาไปสู่ทางเดินหายใจส่วนล่างได้ในระดับที่สูง มีความปลอดภัยในปริมาณที่ใช้ในการทดลองและสามารถปลดปล่อยตัวยาออกจากสูตรตำรับได้เร็วและเหมาะสมที่จะนำมาประยุกต์ใช้เป็นยาสูดสูทางเดินหายใจ

Abstract

At present dry powder formulation employed lactose as a carrier. Although the efficiency of drug delivery to the targeted organ was quite low at about 10% of the nominal dose. This research report seeks to develop a new carrier which enhance the drug delivery and release fast while it is safe. In this study two types of cyclodextrin were chosen; gamma cyclodextrin (GCD) and dimethyl-beta-cyclodextrin (DMCD), as a carrier in the preformed salbutamol-CD complex. The complex was freeze-dried before being characterised by FTIR, DSC and XRD. The freeze dried complexes were then micronised before use as an ingredient in dry powder inhaler. Lactose was used as a diluent. Twin Stage Impiner (TSI) was employed to evaluate dry powder formulation as divided delivery dose into two fractions; upper and lower stages deposition which were used to represent upper and lower airways, respectively. These studies were carried out to quantify both salbutamol and cyclodextrins deposition. The cyclodextrins found in the lower stage was used to investigate the toxicity in rat by monitoring blood urea nitrogen and creatinine over a period of one month after intraperitoneal injection of cyclodextrins. The hemolysis was conducted by incubated various concentrations of cyclodextrins with human red blood cells. Also the release of salbutamol from dry powder formulations were studied over a

period of time. The results revealed that salbutamol can form a complex with GCD and DMCD. DMCD increased solubility of salbutamol much better than that of GCD as confirmed by phase solubility profile. The interaction between salbutamol and cyclodextrin was confirmed by FTIR, DSC, XRD. When dry powder formulation containing cyclodextrins was tested delivery efficiency; it was found that GCD enhanced drug delivery in the formulation to the lower airways much better than that of DMCD formulation and the control formulation. GCD is safer than DMCD as the BUN and creatinine level found in rat after having been injected cyclodextrins were similar to those obtained in the control. The hemolysis of red blood cell incubated in DMCD was higher than that obtained in GCD. The drug release in both GCD and DMCD containing formulations was fast, over 70% was released in 5 min and nearly all drug was released within 30 min. These can be concluded that GCD is able to promote salbutamol delivery in dry powder inhaler and it is safe in rat whilst it releases fast. Therefore it is reasonable to be consider as an alternative carrier to lactose.