

บทคัดย่อ

Dendrimers คือ แมโครโมเลกุลชนิดใหม่ที่มีขนาดในช่วงนาโนเมตร โครงสร้างประกอบด้วยแขนงจำนวนมากจัดเรียงตัวอย่างมีระเบียบ มีกลุ่มสำหรับทำปฏิกิริยาอยู่ที่แต่ละปลายโซ่แขนง Dendrimers อาจนำมาประยุกต์ใช้ในการนำส่งยาได้หลายประการ รวมไปถึงการนำส่งยาอย่างจำเพาะเจาะจงไปยังตำแหน่งเป้าหมาย และควบคุมการปลดปล่อยตัวยาที่เกิดพันธะกับโมเลกุลของ มัน ในการศึกษาครั้งนี้ ผู้วิจัยต้องการพัฒนา Polyamidoamine (PAMAM) dendrimers สำหรับนำส่งยาต้านอักเสบไปยังลำไส้ใหญ่ส่วนโคลอนเพื่อรักษาโรค เช่น irritable bowel syndrome และ Crohn's diseases

การวิจัยนี้ใช้ PAMAM dendrimer ชั่วรุ่นที่ 3 ซึ่งมีหมู่อะมิโนที่ปลายโซ่แขนงเชื่อมต่อกับยาต้านอักเสบ 5-Amino salicylic acid (5-ASA) โดยได้ออกแบบระบบนำส่งยาที่ประกอบด้วย 3 ส่วน คือ PAMAM dendrimer ต่อกับ spacer ที่เหมาะสมด้วยพันธะ amide และเชื่อมต่อกับ spacer กับ Salicylic acid (SA) ด้วยพันธะ diazo โดย spacer ที่เลือกใช้ได้แก่ *p*-Aminobenzoic acid (PABA) และ *p*-Aminohippuric acid (PAH) การศึกษาการปลดปล่อยตัวยาจาก conjugate ในของไหลจากลำไส้ส่วนซีคัมของหนูที่ 37°C พบว่าการปลดปล่อยตัวยาเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ตามเวลาที่เปลี่ยนไป โดยที่เวลา 24 ชั่วโมงพบว่า PAMAM-PABA-SA conjugate และ PAMAM-PAH-SA conjugate สามารถปลดปล่อย 5-ASA คิดเป็น 45.6% และ 57.0% ตามลำดับ ในขณะที่การปลดปล่อยตัวยาจากผลิตภัณฑ์ทางการค้า sulfasalazine เป็นไปอย่างรวดเร็วและมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (80.2% ภายใน 6 ชั่วโมง) ส่วนผลการศึกษาในไฮโมจินิตของลำไส้เล็กพบการปลดปล่อยตัวยาเพียงเล็กน้อยจาก conjugate ทั้งสองชนิด และไม่พบการปลดปล่อยตัวยาในไฮโมจินิตของกระเพาะอาหารและในบัฟเฟอร์ pH 1.2 และ 6.8 จากงานวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่าสามารถพัฒนา PAMAM dendrimer เป็นระบบนำส่งยาสู่โคลอนได้ และอาจประยุกต์ใช้สำหรับเชื่อมต่อกับยาในกลุ่มอื่นๆที่ต้องการให้มีการปลดปล่อยยาที่บริเวณตำแหน่งเป้าหมายได้ต่อไปในอนาคต

Abstract

Dendrimers are novel nanoscale sized macromolecules that have a well-defined highly branched structure and a large number of reactive chain-ends. It has been proposed that dendrimers may have several applications in the field of drug delivery, including site-specific drug targeting and controlling the release of bound drug. In this study we aim to develop polyamidoamine (PAMAM) dendrimers as a colon-specific drug delivery system for treatment of colon diseases such as irritable bowel syndrome and Crohn's diseases.

The water-soluble PAMAM dendrimer conjugates for colonic delivery of 5-aminosalicylic acid (5-ASA) were designed. The dendrimer was bound to the spacer by an amide bond and the drug was linked to the spacer by an azo bond. Two different spacers *p*-amino benzoic acid (PABA) and *p*-amino hippuric acid (PAH) were used. Incubation of PAMAM dendrimer conjugates containing PABA and PAH spacers with rat cecal contents at 37°C gradually released 5-ASA with time. The amount of drug release was 45.6 and 57.0 % of the dose in 24h, respectively. The release of the drug from the commercial prodrug, sulfasalazine was significantly faster than both conjugates (80.2% of the dose in 6h). No 5-ASA was detected from the incubation of dendrimer conjugates with the homogenate of the stomach or phosphate buffer pH 1.2 and pH 6.8. Only a small amount of 5-ASA was found after incubation of both conjugates with the homogenate of the small intestine for 12 h. It appears that this PAMAM dendrimer can be developed for use as a carrier for colon-specific drug delivery.