

## บทคัดย่อ

คลาริโธรมัยซินเป็นยาต้านเชื้อจุลชีพที่ออกฤทธิ์กว้างในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย มีคุณสมบัติการละลายน้ำได้ต่ำและถูกจัดอยู่ใน BCS (Biopharmaceutical Classification System) class II มีรายงานว่าชีวภาพพร้อมใช้ของการนำส่งทางปากของยาคลาริโธรมัยซินเพียง 50% เนื่องจากอัตราการละลายที่ต่ำของตัวยา การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์โดยพัฒนาคลาริโธรมัยซินในรูปแบบของนาโนคริสตัลเพื่อเพิ่มการละลายของยาคลาริโธรมัยซินสำหรับการนำส่งทางปาก โดยการศึกษาเทคนิควิธีการผลิตและปัจจัยในการผลิต เช่น ชนิดและปริมาณของสารลดแรงตึงผิว สารลดแรงตึงผิวร่วม และปริมาณยาตั้งต้นที่ใช้ในการผลิต เพื่อหาสภาวะในการผลิตที่เหมาะสม ผลการทดลองพบว่า เทคนิคการผลิตนาโนคริสตัลด้วยวิธี precipitation-homogenization-lyophilization (PLH) จะให้ประสิทธิภาพในการลดขนาดอนุภาคได้ดีและใช้จำนวนครั้งการผ่านเครื่อง high pressure homogenizer น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับเทคนิค high pressure homogenization (HPH) โดยสูตรตำรับนาโนคริสตัลที่เหมาะสมคือสูตรตำรับ C1F2S01 และ C1F5S01 ซึ่งมีส่วนประกอบของสารลดแรงตึงผิว poloxamer 407 2 %w/v และ 5 %w/v ตามลำดับ และสารลดแรงตึงผิวร่วม SLS 0.1 %w/v นาโนคริสตัลของยาคลาริโธรมัยซินที่ผลิตได้มีขนาดอนุภาคเฉลี่ยประมาณ 400 nm และมีค่าความต่างศักย์ที่ผิวอนุภาคมากกว่า -30 mV จากผลของ SEM พบว่านาโนคริสตัลของยาคลาริโธรมัยซิน มีรูปร่างอนุภาคคล้ายสี่เหลี่ยมลูกบาศก์ และเมื่อตรวจสอบความเป็นผลึกและพหุสัณฐานของนาโนคริสตัลด้วยเทคนิค DSC และ XRPD พบว่านาโนคริสตัลของยาคลาริโธรมัยซินอยู่ในรูปผลึก (crystalline) และมีบางส่วนอยู่ในรูปอสัณฐาน (amorphous) จากการศึกษาการละลาย (saturation solubility) และคุณสมบัติการละลาย (dissolution) ของตำรับนาโนคริสตัลของยาคลาริโธรมัยซินในตัวอย่างการละลายบัฟเฟอร์ pH 5.0 และ 6.8 พบว่าตำรับนาโนคริสตัลมีค่าการละลายที่สูงกว่าและมีคุณสมบัติการละลายที่ดีกว่าผงยาคลาริโธรมัยซินที่ไม่ผ่านกระบวนการลดขนาด ทั้งนี้จะเป็นผลมาจากขนาดอนุภาคที่ลดลงในระดับนาโนของนาโนคริสตัล โดยพบว่าตำรับนาโนคริสตัลที่ศึกษาทั้งสองตำรับมีค่าการละลายและคุณสมบัติการละลายไม่แตกต่างกันมากนัก เนื่องมาจากนาโนคริสตัลทั้งสองตำรับมีขนาดอนุภาคที่ใกล้เคียงกัน เมื่อทำการศึกษาความเป็นพิษต่อเซลล์ของตำรับนาโนคริสตัล พบว่าเซลล์เยื่อบุทางเดินอาหารสามารถมีชีวิตอยู่ได้ตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษาเมื่อใช้ความเข้มข้นของยาในตำรับนาโนคริสตัลไม่เกิน 50  $\mu$ M นอกจากนี้ผลการศึกษาความคงตัวทางกายภาพ แสดงให้เห็นว่านาโนคริสตัลของยาคลาริโธรมัยซินทั้งสองตำรับมีความคงตัวทางกายภาพที่อุณหภูมิ 4 °C, 30 °C และ 45 °C ตลอดระยะเวลา 4 เดือนในการเก็บรักษา

**คำสำคัญ :** นาโนคริสตัล, คลาริโธรมัยซิน, ค่าการละลาย, การละลาย, ความคงตัว

## Abstract

Clarithromycin is a board spectrum antibacterial agent which is poorly soluble in water. It is classified in BCS (Biopharmaceutical Classification System) class II. The oral bioavailability of clarithromycin is only 50% due to the slow dissolution rate. The aim of this study was to develop clarithromycin nanocrystals having high dissolution for oral delivery. In the experiment, the production technique and other factors involving the preparation such as type and amount of surfactant, co-surfactant, and initial drug loading were studied to obtain an optimized formulation. The results indicated that the preparation of clarithromycin nanocrystals by precipitation-homogenization-lyophilization (PLH) method provided more effective and reduced the passing cycle through the high pressure homogenizer as compared with high pressure homogenization (HPH) method. The optimized formulations were C1F2S01 and C1F5S01 which were consisted of poloxamer 407 as a surfactant 2 %w/v and 5 %w/v, respectively and SLS as a co-surfactant 0.1 %w/v. Nanocrystals of clarithromycin had mean particle size approximately of 400 nm and zeta potential higher than -30 mV. The results from SEM showed that clarithromycin nanocrystals were in cubic-like shape. The DSC thermogram and x-ray diffraction pattern showed that clarithromycin nanocrystals were in crystalline state and/or partial amorphous form. The results from saturation solubility and dissolution study indicated that the clarithromycin nanocrystals had higher saturation solubility and dissolution when compared to the clarithromycin powder and the coarse suspension in both dissolution buffer pH 5.0 and 6.8. The better dissolution performance of nanocrystals would be the result from the reduction of the particle size into nanometer range. The saturation solubility and dissolution profile of both nanocrystal formulations were comparable which were due to the similar size of the particles. The results from cytotoxicity study of clarithromycin nanocrystals revealed that cellular monolayer was viable when the clarithromycin concentration in nanocrystals was less than 50  $\mu$ M. Moreover, the stability study suggested that both nanocrystal formulations had good physical stability at 4 °C, 30 °C and 45 °C for 4 months.

**Keywords:** Nanocrystal, Clarithromycin, Saturation solubility, Dissolution, Stability