

## บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : DBG5080011  
 ชื่อโครงการ : การเตรียมระบบนำส่งยาชนิดอนุภาคนาโนไมโครเมตรและนาโนเมตรสำหรับโรคติดเชื้อและโรคเรื้อรังด้วยเทคโนโลยีของไหลวิกฤตยิ่งยวด  
 ชื่อนักวิจัย : รองศาสตราจารย์ ดร.สาธิต พุทธิพิพัฒน์จร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
 E-mail Address : satit.put@mahidol.ac.th  
 ระยะเวลาโครงการ : 3 ปี (31 พฤษภาคม 2550 ถึง 30 พฤษภาคม 2553)

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาระบบนำส่งยาชนิดอนุภาคนาโนไมโครเมตรและนาโนเมตรของยาละลายน้ำยากที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อและโรคเรื้อรังด้วยเทคโนโลยีของไหลวิกฤตยิ่งยวด การศึกษา ได้แก่ การเตรียมอนุภาคนาโนไมโครเมตรของยาต้านมาลาเรีย dihydroartemisinin (DHA) ด้วยวิธี rapid expansion of supercritical solutions (RESS) การเตรียมอนุภาคคอมพอสิตายาต้านเชื้อรา ketoconazole (KET) กับตัวพา nicotinamide ซึ่งละลายน้ำได้ดีด้วยวิธี gas anti-solvent (GAS) และ aerosol solvent extraction system (ASES) และ การเตรียมอนุภาคคอมพอสิตายาโรคเบาหวาน glibenclamide (GBM) กับพอลิเมอร์ชอบน้ำ เช่น hydroxypropyl cellulose หรือสารลดแรงตึงผิว เช่น sodium lauryl sulfate, Gelucire ด้วยวิธี supercritical anti-solvent (SAS) method พบว่าการปรับเปลี่ยนสภาวะการเตรียม เช่น อุณหภูมิและความดัน และปัจจัยต่างๆ เช่น อัตราส่วนระหว่างยากับพอลิเมอร์ หรือตัวพาให้เหมาะสมจะได้อนุภาคที่มีขนาดและลักษณะตามต้องการ การศึกษาคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของอนุภาคที่เตรียมได้ ด้วย SEM, XRD, DSC, และ FTIR spectroscopy พบว่าอนุภาคนั้นยังคงความเป็นผลึกอยู่ และการศึกษาการละลายพบว่าอนุภาคที่เตรียมได้มีการละลายและอัตราการปลดปล่อยตัวยาเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน นอกจากนี้ยังทำการศึกษาเตรียมอนุภาคยาต้านมาลาเรีย DHA ร่วมกับ  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) ด้วยวิธีการพ่นแห้งเพื่อเตรียมสารเชิงซ้อนแบบฝังใน (inclusion complex) ผลการศึกษาพบว่ามีเกิดการเกิดอันตรกิริยาระดับโมเลกุลระหว่างยาและ  $\beta$ -CD และอนุภาคยามีอัตราการละลายของตัวยาเพิ่มขึ้น มีความคงตัวทางเคมีและฟิสิกส์ และยังคงมีฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรียเทียบเท่ากับตัวยา DHA งานวิจัยนี้ยังได้เตรียมอนุภาคนาโนเมตรโดยการกระจายตัวกลับของระบบกระจายตัวของแข็งที่ประกอบด้วยยา GBM พอลิเมอร์ และ/หรือสารลดแรงตึงผิว ในน้ำ จากการทดลองพบว่าอนุภาคนาโนเมตรที่มีคุณสมบัติเบื้องต้นและการละลายที่ดีขึ้นได้จากการกระจายตัวกลับของระบบกระจายตัวของแข็งของยากับ PVP และยากับ PVP และ SLS ที่มีสัดส่วนของยาต่อพอลิเมอร์ไม่เกิน 3:7 โดยน้ำหนัก ขนาดของอนุภาคนาโนเมตรขึ้นกับสัดส่วนของยาต่อพอลิเมอร์ น้ำหนักโมเลกุลของพอลิเมอร์ ปริมาณและชนิดของสารลดแรงตึงผิว การละลายของอนุภาคนาโนเมตรที่เตรียมได้เพิ่มขึ้นเนื่องจากคุณสมบัติเบื้องต้น ขนาดอนุภาคที่ลดลง และการเปียกน้ำที่เพิ่มขึ้นจากการดูดซับของ PVP และ/หรือสารลดแรงตึงผิวบนผิวของอนุภาคนาโนเมตร นอกจากนี้ยังพบการเกิด metastable form ใหม่ของยา GBM ที่มีคุณสมบัติเพิ่มอัตราการละลายจากระบบกระจายตัวของแข็ง GBM:PVP-K30:SLS ที่อัตราส่วนเหมาะสม (2:2:4) จากผลการศึกษาทั้งหมดแสดงให้เห็นว่าเทคโนโลยีของไหลวิกฤตยิ่งยวด กระบวนการพ่นแห้ง และระบบกระจายตัวของแข็ง สามารถประยุกต์ใช้เตรียมอนุภาคนาโนไมโครเมตรและอนุภาคนาโนเมตรเพื่อเพิ่มการละลายและชีวประสิทธิผลของตัวยาสำคัญที่ละลายน้ำยากได้

คำหลัก: เทคโนโลยีของไหลวิกฤตยิ่งยวด ระบบนำส่งยา ไมโครพาร์ติเคิล นาโนพาร์ติเคิล การละลาย ยาละลายน้ำยาก ไดไฮโดรอาร์ทีมิซินิน คีโตโคนาโซล ไกลเบนคลาไมด์ วิธีการขยายตัวอย่างรวดเร็วของสารในสภาวะวิกฤตยิ่งยวด วิธีการด้านตัวทำละลายในสภาวะวิกฤตยิ่งยวด ระบบกระจายตัวของแข็ง กระบวนการพ่นแห้ง

## Abstract

Project Code : DBG5080011  
 Project Title : Preparation of micro- and nano-particulate drug delivery systems for infectious diseases and chronic diseases using supercritical fluid technology  
 Investigator : Assoc.Prof.Dr.Satit Puttipatkhachorn  
 Faculty of Pharmacy, Mahidol University  
 E-mail Address : satit.put@mahidol.ac.th  
 Project Period : 3 years (june 31, 2007 – June 30, 2010)

The objective of this study was to develop micro- and nano-particulate drug delivery systems of poorly water soluble drugs used for infectious and chronic diseases by supercritical fluid technology. The studies included micronization of antimalarial dihydroartemisinin (DHA) using rapid expansion of supercritical solutions (RESS), preparation of composite particles of antifungal ketoconazole with nicotinamide using gas anti-solvent (GAS) and aerosol solvent extraction system (ASES), preparation of antidiabetic glibenclamide (GBM) composite particles with hydrophilic polymer, e.g. hydroxypropyl cellulose, or surfactant, e.g. sodium lauryl sulfate (SLS), Gelucire using supercritical anti-solvent (SAS) method. It was found that optimization of process conditions, e.g. temperature and pressure, and some factors, e.g. drug-polymer ratio was needed to obtain drug particles with required size and characteristics. The physicochemical studies using SEM, XRD, DSC, and FTIR spectroscopy indicated that crystallinity of drug was still preserved. The dissolution studies revealed that solubility and drug release were remarkably improved. In addition, inclusion complex particles of DHA with  $\beta$ -CD was prepared by spray drying. The results indicated that molecular interaction between DHA and  $\beta$ -CD was observed and the drug particles showed improved dissolution rate, proper physical and chemical stability and equivalent antimalarial activity to intact DHA. Furthermore, drug nanoparticles were prepared by redispersion of solid dispersion systems with GBM and polymer and/or surfactant in water. The results indicated that the amorphous nanoparticles with improved dissolution were obtained from the solid dispersion systems with PVP and/or SLS at drug-polymer weight ratio not more than 3:7. The drug particle size was dependent on drug-polymer ratio, polymer molecular weight, amount and type of surfactant. The dissolution of drug nanoparticles was improved due to amorphousness, decreased particle size and improved wettability resulting from adsorption of polymer and/or surfactant on particle surface. Moreover, new metastable form of GBM with improved dissolution was formed in the drug nanoparticles from the GBM:PVP-K30:SLS solid dispersion at optimum weight ratio of 2:2:4. The overall results revealed that supercritical fluid technology, spray drying process and solid dispersion systems could be applied for preparing drug microparticles and nanoparticles in order to improve dissolution and bioavailability of poorly water soluble drugs.

**Keywords:** supercritical fluid technology, drug delivery systems, microparticles, nanoparticles, dissolution, poorly water soluble drugs, dihydroartemisinin, ketoconazole, glibenclamide, rapid expansion from supercritical solutions (RESS), supercritical anti-solvent (SAS) method, solid dispersions, spray drying