**Abstract**

**Project Code :** MRG5580096

**Project Title :** Ophthalmic delivery of diclofenac sodium using trimethylchitosan nanoparticles

**Investigator :** Assistant Professor Rathapon Asasutjarit, Ph.D.
Faculty of Pharmacy, Thammasat University

**E-mail Address :** rathapona@hotmail.com, rathapon@tu.ac.th

**Project Period :** 2 years

**Abstract**

This work was conducted to study effect of formulation compositions on physicochemical properties of diclofenac sodium-loaded trimethylchitosan nanoparticles (DC-TMCN) and to determine pharmacokinetic parameters of diclofenac sodium (DC) in the eye after instillation of a DC-TMCN eye drop. Medium chain chitosan was treated under a quaternization reaction for trimethylchitosan (TMC) synthesis. The obtained TMC was used for DC-TMCN production by using an iontotropic gelation method. Compositions of DC-TMCN i.e. content of TMC and tripolyphosphate (TPP) were varied. They were evaluated their particle size, zeta potential, morphology, % drug entrapment efficiency. An *in vitro* and an *in vivo* eye irritation test for DC-TMCN were performed by using an MTT assay in corneal fibroblast cells and New Zealand albino rabbits, respectively. Pharmacokinetic parameters of DC in rabbit eyes were determined. It was found that the pattern of $^{1}$H-NMR spectrum of TMC synthesized for this study was consistent with the reference with %DQ of 49.8. Particle size of DC-TMCN were in the range of 131.2-185.9 nm. It tended to increase with increment of either TMC or TPP content. Their positive zeta potential also increased with increase in TMC content but decreased with increase in TPP content. DC-TMCN possessed condensed spherical morphology with %drug entrapment efficiency around 74.6-98.3. They were not toxic to corneal fibroblast cells and did not irritate rabbit eyes. The DC-TMCN eye drop provided more AUC of DC in aqueous humor with later $T_{max}$ compared to the DC solution eye drop. Furthermore, elimination of DC in aqueous humor obtained from the DC-TMCN eye drop was delayed with less $K_e$ than that of DC in aqueous humor obtained from the DC eye drop solution.

**Keywords:** Ophthalmic drug delivery, Diclofenac Sodium, Trimethylchitosan, Nanoparticles, Opthalmic bioavailability

# บทคัดย่อ

**รหัสโครงการ :** MRG5580096

**ชื่อโครงการ :** การนำส่งไดโคลฟีแนคโซเดียมเข้าสู่ดวงตาด้วยนาโนพาร์ทิเคิลไตรเมธิลไคโตซาน

**ผู้วิจัย :** ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. รัฐพล อาษาสุจริต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

**ที่อยู่อิเล็กทรอนิกส์ :** rathapona@hotmail.com, rathapon@tu.ac.th

**ระยะเวลาดำเนินงาน :** 2 ปี

**บทคัดย่อ**

งานวิจัยนี้จัดทำขึ้นเพื่อศึกษาผลของส่วนประกอบตำรับที่มีต่อสมบัติเคมีกายภาพของนาโนพาร์ทิเคิลไตรเมธิลไคโตซานที่บรรจุไดโคลฟีแนคโซเดียม และเพื่อหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของไดโคลฟีแนคโซเดียมในดวงตา หลังจากหยอดตาด้วยยาหยอดตานาโนพาร์ทิเคิลไตรเมธิลไคโตซานที่บรรจุไดโคลฟีแนคโซเดียม โดยสังเคราะห์พอลิเมอร์ไตรเมธิลไคโตซานด้วยปฏิกิริยาการเติมหมู่เมธิลในหมู่อะมิโนของไคโตซานที่มีความยาวสายโซ่ขนาดกลาง จากนั้นนำมาเตรียมเป็นนาโนพาร์ทิเคิลด้วยเทคนิคการเกิดเจลจากการจับกันทางประจุไฟฟ้า โดยมีการปรับเปลี่ยนส่วนประกอบของตำรับ ได้แก่ ปริมาณของไตรเมธิลไคโตซาน และไตรพอลิฟอสเฟต แล้วประเมินขนาดอนุภาค ศักย์ซีต้า สัณฐานวิทยา ร้อยละของประสิทธิภาพในการกักเก็บยา ประเมินการระคายต่อดวงตาทั้งในหลอดทดลองด้วยวิธีวิเคราะห์ MTT ในเซลล์กระจกตา และประเมินในดวงตาของกระต่ายเผือกสายพันธุ์นิวซีแลนด์ ศึกษาจลนศาสตร์ของไดโคลฟีแนคโซเดียมในดวงตากระต่าย จากการทดลองพบว่าไตรเมธิลไคโตซานที่สังเคราะห์ขึ้นมา มีระดับการเติมหมู่เมธิลในหมู่อะมิโนของไคโตซานอยู่ที่ร้อยละ 49.8 ขนาดอนุภาคนาโนพาร์ทิเคิลที่เตรียมได้มีขนาดอยู่ในช่วง 131.2-185.9 นาโนเมตร ซึ่งขนาดของอนุภาคเหล่านี้มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามปริมาณของไตรเมธิลไคโตซาน และไตรพอลิฟอสเฟต ค่าศักย์ซีต้าเพิ่มขึ้นตามปริมาณของไตรเมธิลไคโตซาน และลดลงเมื่อเพิ่มปริมาณไตรพอลิฟอสเฟต ลักษณะทางสัณฐานวิทยาของนาโนพาร์ทิเคิลที่เตรียมได้มีลักษณะเป็นทรงกลม อัดแน่น สามารถกักเก็บยาได้ที่ร้อยละ 74.6-98.3 โดยนาโนพาร์ทิเคิลเหล่านี้ไม่เป็นพิษต่อเซลล์ของกระจกตา และไม่ก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อดวงตาของกระต่าย พบว่าพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นกับเวลา เวลาที่ความเข้มข้นสูงสุดของไดโคลฟีแนคโซเดียมในน้ำดวงตา ที่ได้จากการหยอดตาด้วยยาหยอดตานาโนพาร์ทิเคิลที่เตรียมขึ้น มีค่ามากกว่าค่าที่ได้จากการหยอดตาด้วยไดโคลฟีแนคโซเดียมในรูปแบบสารละลาย นอกจากนี้พบว่าการขจัดยาออกจากน้ำดวงตา ที่ได้จากการใช้ยาหยอดตานาโนพาร์ทิเคิลเกิดขึ้นช้ากว่า โดยมีค่าคงที่ของการขจัดออกที่น้อยกว่าการใช้ยาหยอดตาในรูปสารละลาย

**คำสำคัญ:** การนำส่งยาเข้าสู่ดวงตา, ไดโคลฟีแนคโซเดียม, ไตรเมธิลไคโตซาน, นาโนพาร์ทิเคิล, ชีวปริมาณออกฤทธิ์ในดวงตา