

บทคัดย่อ

สัญญาเลขที่ : RSA5780045
 ชื่อโครงการ : การพัฒนาระบบนำส่งยาผ่านเยื่อเมือกของยาที่ถูกทำลายที่ตับก่อนดูดซึม
 เข้ากระแสเลือด: haloperidol and itraconazole
 นักวิจัย : ดวงดาว ฉันทศาสตร์ และ จิรพงศ์ สุขสิริวรพงศ์
 ระยะเวลา : 3 ปี (15 มิถุนายน 2557 – 14 มิถุนายน 2560)
 งบประมาณ : 1,200,000 บาท

การนำส่งยาผ่านเยื่อเมือกเป็นทางเลือกหนึ่งของการรักษาสำหรับทั้งยาทาเฉพาะที่และยาที่ดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ข้อดีของการนำส่งยาดังกล่าวมีหลายประการ คือ ไม่ทำให้เกิดบาดแผล สะดวกตัวยาออกฤทธิ์ในการรักษาเร็ว และหลีกเลี่ยงการทำลายที่ตับก่อนการดูดซึม โดยบริเวณของร่างกายที่มีการศึกษา ได้แก่ จมูก ทวารหนัก ช่องคลอด ปาก และดวงตา ปัจจุบันพบว่าบริเวณที่มีประสิทธิภาพดีในการนำส่งยาผ่านเยื่อเมือกคือ ทางจมูก และทางช่องปาก haloperidol และ itraconazole เป็นตัวอย่างของยาที่ถูกทำลายที่ตับด้วย cytochrome P450 ก่อนดูดซึม ส่งผลให้การรับประทานยาทั้งสองชนิดให้ชีวประสิทธิผลต่ำ haloperidol เป็นยาระงับอาการทางจิตโดยหวังผลการรักษาจากการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด การนำส่งยาผ่านเยื่อเมือกสำหรับ haloperidol ช่วยให้ยาออกฤทธิ์เร็วและหลีกเลี่ยงการทำลายยาทำลายยาที่ตับก่อนการดูดซึม ดังนั้น การนำส่งยาผ่านเยื่อเมือกเป็นจะกระตุ้นให้ยาออกฤทธิ์เร็วขึ้นและเพิ่มชีวประสิทธิผลของยา itraconazole เป็นยารักษาการติดเชื้อราโดยออกฤทธิ์ทั้งเฉพาะที่และการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด การพัฒนาตำรับในรูปยายัดเกาะเยื่อเมือกจะช่วยเพิ่มประสิทธิผลการรักษาเฉพาะที่และการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ณตำแหน่งที่ยาออกฤทธิ์ ประเด็นสำคัญของ haloperidol และ itraconazole ในการพัฒนายา คือ ละลายนํ้ายาก ดังนั้นการนำส่งยาผ่านเยื่อเมือกของยาทั้งสองชนิดเป็นวิธีการที่จะช่วยแก้ปัญหาต่างๆ และให้ผลดีหลายประการ คือ เพิ่มการละลายน้ำ เพิ่มการดูดซึมยา เพิ่มชีวประสิทธิผลของยา เพิ่มประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ในการรักษาเฉพาะที่และการดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต และลดขนาดยาที่ใช้ในการรักษา ในการศึกษาพบว่าสารประกอบเชิงซ้อนของ haloperidol/ β -cyclodextrin และ haloperidol/ β -cyclodextrin/organic acid สามารถเพิ่มการละลายยา และใช้เป็นตัวพาพา haloperidol ได้ กรณีของ itraconazole พบว่า thiolated d- α -tocopheryl poly(ethylene glycol) 1000 succinate (TPGS-Cys) ซึ่งเป็นโพลิเมอร์ที่สังเคราะห์ขึ้น

ได้ และใช้เตรียมเป็นไมเซลล์ของ itraconazole TPGS-Cys และพบว่าไมเซลล์ที่เตรียมขึ้นเพิ่มการซึมผ่านยาผ่านเยื่อช่องปากหนู และ เพิ่มฤทธิ์ต้านเชื้อราของ itraconazol ต่อ *Candida albicans* จึงเป็นตำรับที่สามารถนำไปพัฒนาต่อเพื่อนำส่งยาผ่านเยื่อช่องปากสำหรับ itraconazol เพื่อรักษาการติดเชื้อรา *Candida albicans*

คำสำคัญ: ระบบนำส่งยาผ่านเยื่อเมือก, การทำลายก่อนก่อนดูดซึมเข้ากระแสเลือด, ฮาโลเพอริดอล, ไอทราโคนาโซล, เบตาไซโคลเดกตริน, thiolated d- α -tocopheryl poly(ethylene glycol) 1000 succinate

Abstract

Contact No. : RSA5780045
Project Title : Development of transmucosal delivery systems of drugs undergone hepatic first-pass metabolism: haloperidol and Itraconazole
Researchers : Doungdaw Chantasart and Jiraphong Suksiriworapong
Research Duration : 3 years (June 15, 2014 – June 14, 2017)
Budget : 1,200,000 Baht

Transmucosal delivery is an alternative therapeutic approach, for locally and systemically acting drugs. The delivery also offers a number of benefits, including noninvasive administration, convenience, rapid onset, as well as avoidance of hepatic first-pass metabolism. Several mucosal surfaces have been investigated as delivery routes such as nasal, rectal, vaginal, oral and ocular. Among various transmucosal routes, nasal and buccal routes have been proved to be the most promising up to date. Haloperidol and itraconazole are examples of the extensive first-pass metabolized drug in the liver by cytochrome P450 resulting in poor bioavailability after administered orally. Haloperidol is an antipsychotic drug required for systemic absorption. The transmucosal delivery of haloperidol can provide rapid absorption and avoid hepatic first-pass metabolism so the transmucosal delivery may accelerate the onset of action and enhance the bioavailability of the drug. Itraconazole is used to treat fungal infection. For their action, the local and systemic effects are required. The mucoadhesive transmucosal formulation may increase systemic effect of drugs and improve localization of drugs at the desired site of action. The important problem of haloperidol and itraconazole is their poor water-solubility. These drugs are problematic in pharmaceutical development. To overcome such problems, the transmucosal delivery of these drugs is a promising approach which may provide many benefits including increasing water solubility, improving drug absorption, enhancing bioavailability, potentiating local and systemic effects, and reducing administered dose of these drugs. It was found that haloperidol/ β -cyclodextrin binary and haloperidol/ β -cyclodextrin/organic acid ternary complexes can be prepared to increase drug solubility and

used as the carrier for haloperidol delivery. For itraconazole, thiolated d- α -tocopheryl poly(ethylene glycol) 1000 succinate (TPGS-Cys) polymer was successfully synthesized and used to prepared itraconazole (ITZ) TPGS-Cys micelles. The prepared TPGS-Cys micelles enhanced the permeability through buccal mucosa and potentiated the antifungal activity of ITZ against *Candida albicans* as compared to ITZ alone which can be further developed for the transmucosal delivery of ITZ for the treatment of *C. albicans*.

Keywords: transmucosal drug delivery, first-pass metabolism, haloperidol, itraconazole, β -cyclodextrin, thiolated d- α -tocopheryl poly(ethylene glycol) 1000 succinate