

**EVALUATION OF INTESTINAL ABSORPTION OF DESMOPRESSIN  
USING DRUG DELIVERY SYSTEM BASED ON  
SUPERPOROUS HYDROGEL**

**ASSADANG POLNOK**

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT  
OF THE REQUIREMENTS FOR  
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PHARMACEUTICS)  
FACULTY OF GRADUATE STUDIES  
MAHIDOL UNIVERSITY**

**2005**

**ISBN 974-04-5592-1**

**COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

การประเมินการดูดซึมยาทางลำไส้ของเดสโมเพรสซินที่ใช้ในระบบนำส่งยาที่ทำจากซูเปอร์พอร์รัสไฮโดรเจล (EVALUATION OF INTESTINAL ABSORPTION OF DESMOPRESSIN USING DRUG DELIVERY SYSTEM BASED ON SUPERPOROUS HYDROGEL)

อัยฎางค์ พลนอก 4336459 PYPT/D

ปร.ค. (เภสัชการ)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: ณรงค์ สาริสุต, Ph.D.; Hans E. Junginger, Dr.rer.nat.;

วิเชษฐ ลีลามานิตย์, Ph.D.

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์หลักของการวิจัยนี้คือ การประเมินและปรับปรุงระบบนำส่งยาที่ทำจากซูเปอร์พอร์รัสไฮโดรเจล (SPH) เพื่อเพิ่มการดูดซึมตัวยาเปปไทด์เดสโมเพรสซินผ่านลำไส้ สารอนุพันธ์ของไคโตซาน, *N*-trimethyl chitosan chloride (TMC), เป็นสารเพิ่มการดูดซึมตัวยาเปปไทด์ผ่านผนังเยื่อเมือกของร่างกาย TMC ถูกสังเคราะห์ได้โดยการนำเอาไคโตซานมาผ่านกระบวนการเติมกลุ่มเมทิลโดยการรีดักซ์ด้วยเมทิลไอโอดีนในระบบที่เป็นค้างและอุณหภูมิสูง จำนวนของกระบวนการเติมกลุ่มเมทิลและชนิดของค้างที่ใช้ในกระบวนการจะมีผลต่อระดับการจับของกลุ่มเมทิลที่กลุ่มอะมิโนตลอดจนการจับของกลุ่มเมทิลที่กลุ่มไฮดรอกซิลที่ตำแหน่ง 3- และ 6-ของโมเลกุล การเติมสาร AcDiSol<sup>®</sup> มีผลต่อคุณสมบัติการพองตัวและความแข็งแรงทางกายภาพของ SPH สารดังกล่าวลดสัดส่วนการพองตัวลงเหลือร้อยละ 80 แต่เพิ่มอัตราเร็วของการพองตัวของ SPH ขึ้นมาที่เทียบกับกลุ่มควบคุม และเพิ่มความแข็งแรงทางกายภาพของ SPH ขึ้นด้วย รูปแบบการปลดปล่อยยาเดสโมเพรสซินออกจากระบบนำส่งถูกปรับเปลี่ยนได้โดยการปรับส่วนประกอบในตำรับ ระบบนำส่งยาที่ทำจากซูเปอร์พอร์รัสไฮโดรเจลที่ไม่มีและมี TMC เพิ่มการแพร่ผ่านลำไส้ของเดสโมเพรสซินได้ 4 และ 6 เท่าตามลำดับ ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของเดสโมเพรสซินที่ให้เข้าสู่ร่างกายทางปากโดยใช้ระบบนำส่งยาที่ทำจากซูเปอร์พอร์รัสไฮโดรเจลได้ทำการศึกษาในหนู ค่าชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์ของเดสโมเพรสซินที่ให้โดยใช้ระบบนำส่งยาที่ทำจากซูเปอร์พอร์รัสไฮโดรเจลที่ไม่มีและมี TMC เท่ากับร้อยละ 0.42 และ 0.63 ตามลำดับ

**EVALUATION OF INTESTINAL ABSORPTION OF DESMOPRESSIN USING DRUG DELIVERY SYSTEM BASED ON SUPERPOROUS HYDROGEL**

ASSADANG POLNOK 4336459 PYPT/D

Ph.D. (PHARMACEUTICS)

THESIS ADVISORS: NARONG SARISUTA, Ph.D.; HANS E. JUNGINGER, Dr.rer.nat.; WICHET LEELAMANIT, Ph.D.

**ABSTRACT**

The main goal of this study was to investigate and modify a drug delivery system based on superporous hydrogel (SPH) to improve the intestinal absorption of the peptide drug desmopressin. *N*-trimethyl chitosan chloride (TMC), a chemically modified derivative of chitosan, is an absorption enhancer for peptide drugs across mucosal epithelial. TMC was synthesized by reductive methylation of chitosan with methyl iodide in an alkaline environment at elevated temperature. The number of methylation process steps and the alkali used in the process were shown to affect the degree of quaternization of the primary amino group and methylation of 3- and 6-hydroxyl groups. The swelling properties and mechanical strength of SPHs were affected by addition of the disintegrant AcDiSol<sup>®</sup>. This disintegrant reduced the swelling degree of the polymer to 80%, but the swelling rate was increased. Additionally, AcDiSol<sup>®</sup> increased the mechanical strength of the SPHs. The release profile of desmopressin was investigated by changing the composition of excipients in the formulations. In comparison with the negative control, the transport of desmopressin across the intestinal mucosae *ex vivo* was enhanced 4- and 6-fold by applying SPH, with AcDiSol<sup>®</sup>, in the absence and presence of TMC, respectively. Pharmacokinetic parameters of desmopressin after administration in oral drug delivery system based on SPH were studied in pigs. The absolute bioavailability of desmopressin in SPH without and with TMC was 0.42% and 0.63%, respectively.

**KEY WORDS:** SUPERPOROUS HYDROGEL/ DESMOPRESSIN/ DDAVP/  
TRIMETHYL CHITOSAN/ DRUG DELIVERY/ ABSORPTION  
ENHANCER/ PERORAL

142 pp. ISBN 974-04-5592-1