DISSOLUTION IMPROVEMENT OF ARTEMISININ USING CHITOSAN AS A SOLUBILIZER

SIRIMARN PALAWOOTH

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DRGREE OF MASTER OF SCIENCE IN PHARMACY
(PHARMACEUTICS)
FACULTY OF GRADUTE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2005

ISBN 974-04-5941-2

การศึกษาการเพิ่มการละลายของยาอาร์ทิมิซินินโดยใช้สารไคโตซานเป็นสารช่วยเพิ่มการละลาย (DISSOLUTION IMPROVEMENT OF ARTEMISININ USING CHITOSAN AS A SOLUBILIZER)

ศิริมาลย์ พลาวุฑฒ์ 4637109 PYPT/M

ภ.ม. (เภสัชการ)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: กอบธัม สถิรกุล, Ph.D., สุพรชัย กองพัฒนากูล พ.บ., Dip. Amer. Board of Clinical Pharmacology, M.Sc. (Clinical epidemiology)

บทคัดย่อ

อาร์ทิมิซินินเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการต้านเชื้อมาลาเรีย และมีข้อจำกัดในเรื่องอัตราการละลายที่ต่ำมากทั้งในน้ำและน้ำมัน ทำให้เป็นปัญหาในการพัฒนาเภสัชภัณฑ์ การศึกษาในครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเพิ่มการละลายของยาอาร์ทิมิซินินโดยใช้ไคโตซานเป็นสารช่วยเพิ่มการละลาย ในการศึกษาหาความสัมพันธ์ของความเข้มข้นที่แตกต่างกัน (0, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.50 และ 1.0 %w/v) และไคโตซานจากแหล่งที่แตกต่างกัน คือ ไคโตซานชนิดละลายน้ำได้, ไคโตซานจากเปลือกปูและแกนปลาหมึก พบว่าที่ความเข้มข้น 1.0 %w/v ของไคโตซานจากแกนปลาหมึกช่วยเพิ่มการละลายได้ที่สุด เมื่อเทียบกับไคโตซานที่ได้จากเปลือกปูและชนิดละลายน้ำได้ โดยเพิ่มการละลายได้สูงเป็น 2 เท่า เมื่อเทียบกับการไม่มีสารช่วยเพิ่มการละลาย เนื่องจากไคโตซานที่ได้จากแกนปลาหมึกเป็นสารที่ได้จากธรรมชาติจึงอาจมีสิ่งแปลกปลอมเจือปน ดังนั้นก่อนการทดลอง จึงต้องกำจัดสิ่งเจือปนออกโดยการนำมาละลายในน้ำย่อยเทียม แล้วกรองเอาส่วนที่ไม่ละลายออกและทำให้แห้งด้วยความเย็นจัด ไคโตซานที่ได้จากกระบวนการนี้จะถูกเรียกว่า “ไลโอฟิไลซ์ไคโตซาน” หลังจากนั้นจึงทดสอบการเพิ่มการละลายพบว่าที่ 3%w/v ไลโอฟิไลซ์ไคโตซาน ช่วยเพิ่มการละลายของยาได้ดี จากข้อมูลดังกล่าวคาดว่าไคโตซานน่าจะสามารถเพิ่มการดูดซึมของยาในทางเดินอาหารได้เช่นกัน จากการศึกษาการดูดซึมของยาในทางเดินอาหารของหนูทดลอง พบว่าผลที่ได้ยังไม่สมบูรณ์ ซึ่งน่าจะมีสาเหตุมาจากความไม่คงตัวของตัวยาในตำรับ ปริมาณพลาสมาที่ใช้ในการวิเคราะห์มีปริมาณที่น้อยเกินไป และกระบวนการเมตตาบอไลท์ของสัตว์ทดลอง จึงไม่สามารถสรุปได้ว่าไคโตซานสามารถช่วยเพิ่มการดูดซึมของยาในทางเดินอาหาร ถึงแม้ว่าไคโตซานสามารถเพิ่มการละลาย และอัตราการละลายของยาได้ก็ตาม จึงควรมีการศึกษาต่อเพื่อยืนยันผลการทดลอง นอกจากนี้แล้วการศึกษาในอนาคต ควรใช้วิธีทางเภสัชกรรมเทคโนโลยีมาช่วยในการพัฒนาตำรับต่อไป เนื่องจากลักษณะทางกายภาพของสารผสมไลโอฟิไลซ์ไคโตซาน-อาร์ทิมิซินิน ที่ได้มีน้ำหนักเบาและฟู จึงยังเป็นอุปสรรคในการตั้งตำรับ

93 หน้า ISBN: 974-04-591-2

DISSOLUTION IMPROVEMENT OF ARTEMISININ USING CHITOSAN AS A SOLUBILIZER

SIRIMARN PALAWOOTH 4637109 PYPT/M

M.Sc. in Pharm. (PHARMACEUTICS)

THESIS ADVISORS: KORBTHAM SATHIRAKUL, Ph.D., SUPORNCHAI KONHGPATANAKUL, M.D., DIP. AMER BORD OF CLINICAL PHARMACOLOGY, M.Sc. (CLINIC EPIDERMIOLOGY)

ABSTRACT

Artemisinin is a potent antimalarial drug, which is very slightly soluble in water and has a dissolution problem. The objective of this study was to improve the solubility of artemisinin. Various sources of chitosan i.e., water soluble chitosan, crab shells and squid pens were investigated as possible solubilizers for artemisinin. Various concentrations (0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25, 0.50 and 1.0%w/v) were tested on the three chitosan sources. It was revealed that at 1%w/v of squid pens chitosan, the solubility of artemisinin was twice as high as in the water solution. Crab shells gave a low level of solubility. Squid pens chitosan contains impurities which were neutralized by Simulated Gastric Fluid. This product is called “Squid Pens Lyophilized Chitosan”. The study demonstrated that the presence of 3%w/v squid pens lyophilized chitosan improves the solubility of artemisinin effectively. An in vitro experiment was conducted in which chitosan was demonstrated to enhance the dissolution rate of artemisinin. It can hence be anticipated that gastrointestinal absorption of artemisinin would also be augmented. This was only partly tested on rats so a definite evaluation of experimental results cannot be drawn. The incompleteness of the study was probably caused by the instability of artemisinin and the insufficient amount of plasma sample used. With respect to the results of intestinal absorption in the rats model, it cannot be concluded that the presence of chitosan affected absorption characteristics of artemisinin although it was demonstrated that chitosan could considerably enhance solubility and rate of dissolution of artemisinin, but this needs confirmation. Further investigations should be performed as the formulation of squid pens lyophilized-artemisinin inclusion in this study resulted in bulking powder. Appropriate pharmaceutical technology should be applied to improve dosage form characteristics.

KEY WORDS: ARTEMISININ/ SOLUBILIZER/ DISSOLUTION/ CHITOSAN

93 P. ISBN: 974-04-5941-2