

**ENHANCEMENT OF IN VIVO TRANSCORNEAL
PERMEABILITY OF ACYCLOVIR-LOADED POLY-LACTIC
ACID AND BOVINE SERUM ALBUMIN NANOPARTICLES**

PAWINEE NOOMWONG

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN PHARMACY
(PHARMACEUTICS)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2007**

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

การศึกษาแบบ IN VIVO ในการเพิ่มการซึมผ่านกระจกตา ของ ACYCLOVIR NANOPARTICLES ที่ใช้ POLY-LACTIC ACID และ BOVINE SERUM ALBUMIN เป็นตัวพา (ENHANCEMENT OF IN VIVO TRANSCORNEAL PERMEABILITY OF ACYCLOVIR-LOADED POLY-LACTIC ACID AND BOVINE SERUM ALBUMIN NANOPARTICLES)

ภาวิณี นุ่มวงษ์ 4837611 PYPT/M

ภ.ม. (เภสัชการ)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : ณรงค์ สาริสุต, Ph.D.; วราภรณ์ จรรยาประเสริฐ, Ph.D.; วันทนีย์ รัตนศักดิ์, M.Sc.

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนา acyclovir nanoparticles เพื่อใช้ในระบบนำส่งยาทางตา และตรวจสอบอิทธิพลของพารามิเตอร์ในสูตรตำรับและขั้นตอนการผลิตต่อคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของ nanoparticles ทั้งยังทดสอบการซึมผ่านกระจกตาในสัตว์ทดลอง ในการศึกษาเตรียม acyclovir-loaded nanoparticles ขึ้นโดยใช้ปริมาณ acyclovir 20 และ 40 มิลลิกรัม ต่อ 18 มิลลิกรัม ของ poly (lactic acid) (PLA) และ 500 มิลลิกรัม ของ bovine serum albumin (BSA) โดยใช้วิธี direct precipitation method และ วิธี desolvation technique ตามลำดับ ส่วนอัตราเร็วที่ใช้ในการปั่นตัวทำละลายเพื่อให้ nanoparticles ตกตะกอนคือ 2 และ 4 มิลลิลิตรต่อนาที ผลการศึกษาพบว่าขนาดอนุภาคเฉลี่ยของ acyclovir-loaded PLA nanoparticles อยู่ในช่วงระหว่าง 204 ถึง 249 นาโนเมตร ส่วน acyclovir-loaded BSA nanoparticles มีขนาดอนุภาค ประมาณ 125 ถึง 132 นาโนเมตร และพบว่าอนุภาคที่ได้มีลักษณะเป็นทรงกลม และมีการกระจายขนาดอย่างสม่ำเสมออีกด้วย นอกจากนี้ พบว่าการเพิ่มปริมาณตัวพา acyclovir ในสูตรตำรับของ acyclovir-loaded PLA nanoparticles จะเพิ่มประสิทธิภาพในการกักเก็บตัวพา แต่ในทางตรงกันข้ามการเพิ่มปริมาณยา acyclovir ในสูตรตำรับของ acyclovir-loaded BSA nanoparticles จะลดประสิทธิภาพในการกักเก็บตัวพา อย่างไรก็ตาม หากพิจารณาค่าความสามารถในการกักเก็บตัวพาของ nanoparticles ทั้ง 2 ชนิด จะเห็นว่ามีค่าใกล้เคียงกัน ซึ่งสรุปได้ว่า โพลีเมอร์ และ โปรตีน ที่สามารถเชื่อมสลายได้ในร่างกายทั้ง 2 ชนิดนี้ สามารถกักเก็บตัวพาได้ใกล้เคียงกัน แม้ว่าทั้ง 2 ชนิดจะมีธรรมชาติที่แตกต่างกันก็ตาม และยังพบว่า การเพิ่มอัตราเร็วในการปั่นตัวทำละลาย จะเพิ่มประสิทธิภาพในการกักเก็บตัวพาใน nanoparticles ทั้ง 2 ชนิด อีกด้วย

ในการศึกษาผลการซึมผ่านกระจกตาในกระต่าย ได้เก็บตัวอย่างจากตากระต่าย ที่ 30, 60, 90, และ 120 นาทีหลังให้ยาทางตา จากนั้นจึงตรวจหาปริมาณ acyclovir ที่อยู่ใน aqueous humour ผลการศึกษาพบว่า nanoparticles ทั้ง 2 ชนิด สามารถซึมผ่านกระจกตาได้ โดยพบว่าที่เวลา 30 นาทีหลังให้ยา มีปริมาณความเข้มข้นของตัวยาสูงสุด และตัวยายังคงอยู่ในตาได้นานจนกระทั่ง 120 นาที และเนื่องจาก nanoparticles มีความหนืดต่ำ ทำให้ยาไหลออกจากตาอย่างรวดเร็ว จึงเป็นสาเหตุให้ปริมาณความเข้มข้นของยาที่พบใน aqueous humour อยู่ต่ำกว่าช่วงการรักษา จึงเตรียมเจลที่มี acyclovir-loaded PLA and BSA nanoparticles กระจายตัวอยู่ เพื่อช่วยให้ตัวยาอยู่ในตาได้นานขึ้น แล้วศึกษาผลเปรียบเทียบกับ nanoparticles ผลการศึกษาพบว่าปริมาณยาที่ 60 นาทีหลังให้ยา มีความเข้มข้นอยู่ในช่วงการรักษา การเพิ่มความหนืดของเจลที่มี nanoparticles นอกจากจะช่วยให้ยาคงอยู่ในบริเวณที่ออกฤทธิ์ได้นานแล้วยังช่วยให้การปลดปล่อยยาเกิดขึ้นช้าลงด้วย

ENHANCEMENT OF IN VIVO TRANSCORNEAL PERMEABILITY OF ACYCLOVIR-LOADED POLY-LACTIC ACID AND BOVINE SERUM ALBUMIN NANOPARTICLES

PAWINEE NOOMWONG 4837611 PYPT/M

M.Sc. in Pharm. (PHARMACEUTICS)

THESIS ADVISORS: NARONG SARISUTA, Ph.D.; VARAPORN JUNYAPRASERT, Ph.D.;
WANTANEE RATANASAK, M.Sc.**ABSTRACT**

The aims of the present study were to develop acyclovir nanoparticles for ocular drug delivery and to investigate the influence of formulation and process parameters on their physicochemical properties as well as in vivo transcorneal permeability. Various formulations of acyclovir-loaded nanoparticles with 20 and 40 mg of acyclovir per 18 mg of poly lactic-acid (PLA) and 500 mg of bovine serum albumin (BSA) were prepared by the direct precipitation method and desolvation technique, respectively, at 2 and 4 ml/min pump rates to elicit precipitation of nanoparticles. The mean size of PLA and BSA nanoparticles measured by photon correlation spectroscopy (PCS) were in the range of 204-249 nm and 125-132 nm, respectively. It was observed that the morphology of both acyclovir-loaded nanoparticles examined by scanning electron microscopy (SEM) were spherical in shape and uniform in size. Increased quantity of acyclovir added into the formulation would lead to significant improvement of drug entrapment efficiency for acyclovir-loaded PLA nanoparticles but conversely significant reduction for acyclovir-loaded BSA nanoparticles. However, the values of the loading capacity of both acyclovir-loaded PLA and BSA nanoparticles were within the same order of magnitude. It may be then concluded that both biodegradable polymeric (PLA) and protein (BSA) nanoparticles possessed the same entrapment ability although they are completely different in their natures. It was also found that the entrapment efficiency of both acyclovir-loaded nanoparticles would be significantly increased with the increasing solvent pump rate.

For in vivo permeation study through rabbit cornea, acyclovir level in aqueous humour were monitored at 30, 60, 90 and 120 min after ocular administration. The results showed that both types of acyclovir-loaded nanoparticles could readily permeate through the cornea into aqueous humor, whose maximum acyclovir concentrations were reached within 30 min after administration and the drug concentrations could still be prolonged till 120 min passed. Nevertheless, the drug concentrations in aqueous humour of both acyclovir-loaded nanoparticles were still below the effective inhibitory concentration. The gel formulations incorporated with acyclovir-loaded PLA and BSA nanoparticles were prepared in order to increase the viscosity of the formulation and investigated for their in vivo transcorneal permeation in comparison with aqueous dispersions of nanoparticles. It was found that the drug concentrations of both gel formulations at 60 min after administration reached the effective viral inhibition level. Increase in viscosity of gel formulations of nanoparticles would not only prolong the residence time at site of action, but also delay the release of drug from the gel.

KEY WORDS: NANOPARTICLES / ACYCLOVIR / POLY (LACTIC ACID) / BOVINE SERUM ALBUMIN

123 pp.