การสังเคราะห์ การศึกษานอกกายและในกาย ของเด็กซตริน-ซิโดวูดีนคอนจูเกต

นางสาว สุมาลี วรรณาชัยสิทธิ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต
สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2549

Thesis Title	SYNTHESIS, *IN VITRO* AND *IN VIVO* STUDIES OF DEXTRIN-ZIDOVUDINE CONJUGATE
By	Miss Sumalee Wannachaiyasit
Field of study	Pharmaceutical Technology
Thesis Advisor	Associate Professor Ubonthip Nimmannit, Ph.D.
Thesis Co-advisor	Professor Ruth Duncan, Ph.D.

Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University in Partial Fulfillments of the Requirements for the Doctoral Degree

.....Pornpen Pramyothi.....Dean of the Faculty of Pharmaceutical Sciences
(Associate Professor Pornpen Pramyothin, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

.....Papavadee Klongpityapong.....Chairman
(Associate Professor Papavadee Klongpityapong)

.....Ubonthip Nimmannit.....Thesis Advisor
(Associate Professor Ubonthip Nimmannit, Ph.D.)

.....Parkpoom Tengamnuay.....Member
(Associate Professor Parkpoom Tengamnuay, Ph.D.)

.....Warangkana Warisnoicharoen.....Member
(Assistant Professor Warangkana Warisnoicharoen, Ph.D.)

.....Member
(Associate Professor Sunibhond Pummangura, Ph.D.)

สุมาลี วรรณาชัยสิทธิ์: การสังเคราะห์ การศึกษานอกกายและในกายของเด็กซตริน-ซิโดวูดีนคอนจูเกต **(SYNTHESIS, *IN VITRO* AND *IN VIVO* STUDIES OF DEXTRIN-ZIDOVUDINE CONJUGATE)** อ. ที่ปรึกษา: รศ. ดร. อุบลทิพย์ นิมมานนิตย์, อ. ที่ปรึกษาร่วม: Professor Ruth Duncan, 146 หน้า.

ซิโดวูดีนเป็นยารักษาโรคเอดส์ซึ่งเกิดจากเชื้อเอชไอวี โดยรักษาเดี่ยวหรือร่วมกับยาต้านไวรัสชนิดอื่น เนื่องด้วยค่าครึ่งชีวิตของซิโดวูดีนสั้นดังนั้นจึงต้องให้ยาในขนาดสูงและบ่อยครั้งในการรักษาการติดเชื้อเอชไอวีซึ่งมีผลเสี่ยงต่อความเป็นพิษของยาสูง เพื่อที่จะแก้ข้อเสียเหล่านี้ จึงได้สังเคราะห์เด็กซตริน-ซิโดวูดีนคอนจูเกตขึ้นเพื่อให้เวลาในการปลดปล่อยยาซิโดวูดีนนานขึ้น ขั้นแรกในการสังเคราะห์ ซิโดวูดีนทำปฏิกิริยากับซักซินิกแอนไฮไดรด์ ได้ซักซินิเลทเทตซิโดวูดีน จากนั้นคอนจูเกตกับเด็กซตริน ตรวจสอบคุณลักษณะโครงสร้างของเด็กซตริน-ซิโดวูดีนคอนจูเกตโดยวิธีอินฟราเรดและโปรตอนนิวเคลียร์แมกเนติก เด็กซตริน-ซิโดวูดีนคอนจูเกตบรรจุยาได้ 18.92 เปอร์เซ็นต์ ตรวจสอบการปลดปล่อยของซิโดวูดีนอิสระและซักซินิเลทเทตซิโดวูดีนจากเด็กซตริน-ซิโดวูดีนคอนจูเกตนอกกายในสารละลายบัฟเฟอร์ที่พีเอช 5.5, 7.4 และในพลาสมาของมนุษย์ ซิโดวูดีนและซักซินิเลทเทตซิโดวูดีนรวมปลดปล่อยจากคอนจูเกต 1.4 % ที่พีเอช 5.5, 41.7 % ที่พีเอช 7.4 และ 78.4 % ในพลาสมาของมนุษย์หลังจาก 24 ชั่วโมง การปลดปล่อยยาสมบูรณ์ในพลาสมาของมนุษย์ภายใน 48 ชั่วโมง การศึกษาผลของเด็กซตริน-ซิโดวูดีนคอนจูเกตต่อการสลายเม็ดเลือดแดง พบว่ามีผลต่อการสลายเม็ดเลือดแดงต่ำ การศึกษาความเป็นพิษต่อเซลล์ของเด็กซตริน-ซิโดวูดีนคอนจูเกตในเซลล์เยื่อบุของปอด พบว่าคอนจูเกตแสดงความเป็นพิษต่ำกว่าซิโดวูดีนอิสระ การศึกษาการปลดปล่อยยาในกายได้ทดสอบในหนูโดยการให้เด็กซตริน-ซิโดวูดีนคอนจูเกตและซิโดวูดีนอิสระโดยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ เด็กซตริน-ซิโดวูดีนคอนจูเกตแสดงการปลดปล่อยยาซิโดวูดีนเนิ่นนานในกระแสเลือดเมื่อเปรียบเทียบกับซิโดวูดีนอิสระ คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของเด็กซตริน-ซิโดวูดีนคอนจูเกตดีขึ้น เช่น ค่าครึ่งชีวิตของซิโดวูดีนจากเด็กซตริน-ซิโดวูดีนคอนจูเกตเพิ่มจาก 1.3 ชั่วโมงเป็น 19.3 ชั่วโมง

สาขาวิชา เทคโนโลยีเภสัชกรรม ลายมือชื่อนิสิต.....สุมาลี วรรณาชัยสิทธิ์.....

ปีการศึกษา 2549 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

 # 4476972033: MAJOR PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY (INTERNATIONAL) PROGRAM
KEYWORD : DEXTRIN, ZIDOVUDINE, CONJUGATE, POLYMERIC PRODRUG

SUMALEE WANNACHAIYASIT: SYNTHESIS, *IN VITRO* AND *IN VIVO* STUDIES OF DEXTRIN-ZIDOVUDINE CONJUGATE. THESIS ADVISOR: ASSOC. PROF. UBONTHIP NIMMANNIT, Ph. D. THESIS COADVISOR: PROF. RUTH DUNCAN, Ph. D. 146 pp.

Zidovudine was used for the treatment of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) caused by human immunodeficiency viruses (HIV) as a single or combination therapies. The short plasma half-life of zidovudine demands a frequent and large dose regimen for the treatment of HIV infections resulting in a high risk of toxicities. To overcome these drawbacks dextrin-zidovudine conjugate was synthesized to prolong the release of zidovudine. Zidovudine firstly reacted with succinic anhydride and the succinylated zidovudine was subsequently conjugated with dextrin. The structure of the dextrin-zidovudine conjugate was characterized by FT-IR and ^{1}H-NMR spectroscopy. The drug loading in the dextrin-zidovudine conjugate was 18.92 percent. The *in vitro* releases of free zidovudine and succinylated zidovudine from the dextrin-zidovudine conjugate were investigated in buffer solutions at pH 5.5, 7.4 and in human plasma. The total released zidovudine and succinylated zidovudine from the conjugate were 1.4 % at pH 5.5, 41.7 % at pH 7.4 and 78.4 % in human plasma after 24 h. The drug release was complete in human plasma within 48 h. The study of red blood cell lysis showed that the dextrin-zidovudine conjugate exhibited low hemolytic effect. The cytotoxicity of the dextrin-zidovudine conjugate was investigated in lung epithelial cells and the result showed that the dextrin-zidovudine conjugate was less toxic than free drug. An *in vivo* drug release study was conducted in rats. The dextrin-zidovudine conjugate and free zidovudine were administered by intravenous route. The dextrin-zidovudine conjugate showed prolonged release of zidovudine compared with free zidovudine in blood circulation. The pharmacokinetic properties of the dextrin-zidovudine conjugate such as plasma half-life were improved. The zidovudine plasma half-life of the dextrin-zidovudine conjugate was extended from 1.3 h to 19.3 h.

Field of study Pharmaceutical Technology Student's signature Sumalee Wannachaiyasit
Academic year 2006 Advisor's signature Ubonthip Nimmannit

ACKNOWLEDGEMENTS

I am very grateful to my thesis advisor, Associate Professor Dr. Ubonthip Nimmannit, for support, valuable comments and suggestions, guidance, supervision, kindness and constant encouragement throughout my graduate study. I would like to express my sincere appreciation to Professor Ruth Duncan, my thesis co-advisor, for her kindness, helpful and guidance and to Dr. María Jesús Vicent, my thesis consultant, for her kindness, helpful and valuable advice. I appreciate Dr. Pithi Chanvorachote for his valuable advice and encouragement. I am very much obliged and honoured to the members of committee for their scrutiny and discussion.

I would like to sincerely thank Thailand Research Fund Royal Golden Jubilee for providing the scholarship throughout my graduate study (grant number 5.Q.CU.44/A.1). I would like to thank the Scientific and Technological Research Equipment Center, Chulalongkorn University for their assistance in the instrumental analysis such as IR and NMR. I would like to thank the Government Pharmaceutical Organization (GPO) for providing zidovudine and to Dr. Khanit Suwanborirux for providing sephadex.

I am most grateful to the Pharmaceutical Technology (International) Program, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University and Centre for Polymer Therapeutics, Welsh School of Pharmacy, Cardiff University (Cardiff, Wales). I would like to thank all members in the Pharmaceutical Technology (International) Program and in the Centre for Polymer Therapeutics for their help and encouragement.

Above all, I would like to express my deepest gratitude and infinite thankfulness to my family for their love, concern, understanding, encouragement and precious spiritual support throughout my life.

Finally, I would like to thank Miss Kaew Kajornchaiyakul, Mr. Mikael Laisola, my friends and other people, whose names have not been mentioned, for their friendship, encouragement and help during the time of my study. I am deeply indebted to many people who have made their kind contributions to my study.

CONTENTS

PAGE

PAGE

LIST OF TABLES

TABLE **PAGE**

TABLE **PAGE**

LIST OF FIGURES

FIGURE **PAGE**

FIGURE **PAGE**

FIGURE **PAGE**

FIGURE **PAGE**