

51361210 : MAJOR : PHARMACEUTICAL SCIENCES

KEY WORDS : CHITOSAN GLUTAMATE/ SODIUM TAURODEOXYCHOLATE/ DRUG PERMEATION/ 5-AMINOSALICYLIC ACID/ PORCINE COLON

URAIWAN PONGPIRIYAJIT : EFFECTS OF CHITOSAN GLUTAMATE AND SODIUM TAURODEOXYCHOLATE ON PERMEATION OF 5-AMINOSALICYLIC ACID THROUGH PORCINE COLON. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. JURAIRAT NUNTHANID, Ph.D. 94 pp.

The objective of this research was to study effects of the polymer, chitosan glutamate (CSG), and the bile salt, sodium taurodeoxycholate (NaTDC), on *in vitro* permeation of 5-aminosalicylic acid (5-ASA), a poor absorption drug, through porcine colon. CSG and NaTDC at various concentrations of 0.01, 0.5 and 2.0 %w/v were used in the permeation study. The drug permeation was performed through freshly isolated porcine colon epithelium mounted in side by side diffusion cells. The temperature was controlled at 37 ± 0.5 °C. The samples were collected every 30 minutes until 4 hours and the amount of drug was analyzed by high performance liquid chromatography (HPLC). The cell integrity of isolated colon epithelium was determined by measurement of transepithelial electrical resistance (TEER). The tissue viability was investigated by MTT assay and the leakage of the epithelium was also evaluated by permeation test of phenol red. The results indicated that the permeation of the drug through porcine colon was zero order kinetics. NaTDC significantly enhanced the permeability of 5-ASA. The drug permeability coefficient (P_{app}) was increased from 1.033 ± 0.169 to $1.596 \pm 0.0.364$, 1.992 ± 0.126 and 2.352 ± 0.414 ($\times 10^{-5}$ cm/s) when using NaTDC at the concentration of 0.01, 0.5 and of 2.0 %w/v, respectively. The results indicated that the both of CSG and NaTDC could open tight junctions of the epithelium without any sign of epithelial damage. However, the CSG could not enhance the drug permeation since there was interaction between CSG and 5-ASA.

Program of Pharmaceutical Sciences Graduate School, Silpakorn University Academic Year 2010

Student's signature

Thesis Advisor's signature

51361210 : สาขาวิชาวิทยาการทางเภสัชศาสตร์

คำสำคัญ : โคลโคซานกลูตามेट/ โซเดียมทอโรดีออกซีโคเลต/ การซึมผ่านยา/ 5 – อะมิโนซาลิซิลิก
แอซิด/ ลำไส้ใหญ่สุกร

อุไรวรรณ พงศ์พิริยะจิต : ผลของโคลโคซานกลูตามेटและโซเดียมทอโรดีออกซีโคเลต
ต่อการซึมผ่านของยากรด 5 – อะมิโนซาลิซิลิก ผ่านลำไส้ใหญ่สุกร. อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์
: ญ.รศ.ดร.จุไรรัตน์ นันทานิช. 94 หน้า.

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของพอลิเมอร์ ได้แก่ โคลโคซานกลูตามेट (CSG) และเกลือน้ำดี ได้แก่ โซเดียมทอโรดีออกซีโคเลต (NaTDC) ต่อการซึมผ่านของยากรด 5 – อะมิโนซาลิซิลิก (5-ASA) ซึ่งเป็นยาที่มีการซึมผ่านต่ำ ผ่านลำไส้ใหญ่สุกร แบบภายนอกร่างกาย โดยใช้ CSG และ NaTDC ความเข้มข้นที่แตกต่างกัน คือร้อยละ 0.01 0.5 และ 2.0 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร จากนั้นทดสอบการซึมผ่านของยา ผ่านผนังลำไส้ใหญ่สุกร ด้วยอุปกรณ์ side by side diffusion cells โดยควบคุมอุณหภูมิที่ 37 ± 0.5 องศาเซลเซียส เก็บตัวอย่างทุก 30 นาที จนครบ 4 ชั่วโมง จากนั้นวิเคราะห์หาปริมาณยาด้วยเครื่องโครมาโทกราฟีแบบของเหลวสมรรถนะสูง ทั้งนี้ได้ทำการทดสอบความสมบูรณ์ในการจัดเรียงตัวของเซลล์เยื่อผนังลำไส้ โดยการวัดค่าความต้านทานทางไฟฟ้า รวมถึงทดสอบความมีชีวิตของเซลล์เยื่อผนังลำไส้ด้วยเทคนิคการหาปริมาณสารเอ็มทีทีและทดสอบการรั่วของเซลล์เยื่อผนังลำไส้ ด้วยการทดสอบการซึมผ่านของสารฟีนอลเรด ผลการทดลองพบว่าการซึมผ่านของยาผ่านลำไส้ใหญ่สุกรเป็นแบบจลนพลศาสตร์อันดับศูนย์ โดย NaTDC สามารถเพิ่มการซึมผ่านยา 5-ASA ได้อย่างมีนัยสำคัญ การเพิ่มความเข้มข้นของ NaTDC มีผลทำให้ค่าสัมประสิทธิ์สภาพให้ซึมผ่านได้ (P_{app}) ของยา 5-ASA เพิ่มขึ้น จาก 1.033 ± 0.169 เป็น 1.596 ± 0.364 1.992 ± 0.126 และ 2.352 ± 0.414 ($\times 10^{-5} \text{cm/s}$) เมื่อใช้ NaTDC ที่ความเข้มข้นร้อยละ 0.01 0.5 และ 2 โดยน้ำหนักต่อปริมาตร ตามลำดับ จากผลการทดลองพบว่าทั้ง CSG และ NaTDC สามารถเปิดช่องว่างระหว่างเซลล์ (tight junctions) ของเยื่อผนังลำไส้ใหญ่ได้ โดยไม่มีอันตรายต่อเซลล์เยื่อผนังลำไส้ อย่างไรก็ตาม พบว่า CSG ไม่สามารถเพิ่มการซึมผ่านของยา เนื่องจาก CSG เกิดอันตรกิริยากับยา 5-ASA

สาขาวิชาวิทยาการทางเภสัชศาสตร์ บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร ปีการศึกษา 2553

ลายมือชื่อนักศึกษา

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

ACKNOWLEDGEMENTS

This thesis was successfully achieved through the cooperation of many individuals. First of all, I would like to express my appreciation to my advisor, Assoc. Prof. Dr. Jurairat Nunthanid for her encouragement, advice, valuable comments and support given throughout my time in graduate school. She provided me unflinching encouragement and support in various ways. Her truly scientist intuition has made her as a constant oasis of ideas and passions in science, which exceptionally inspire and enrich my growth as a student, a researcher.

I gratefully thank Assoc. Prof. Dr. Nusara Piyapolrunroj, Assoc. Prof. Dr. Satit Puttipipatkachorn, Assoc. Prof. Dr. Tanasait Ngawhirunpat and Assoc. Prof. Dr. Praneet Opanasopit, for their meaningful consultancy, helpful comments and suggestion on this thesis. Thankful that they accepted to be the committee.

I am much thankful to Assoc. Prof. Dr. Pornsak Sriamornsak and Assoc. Prof. Dr. Sontaya Limmatvapirat for their creative guidance and encouragement.

I would also acknowledge Dr. Kampanart Haulbutta, Somkamol Manchun, Sunitda Kwangthong, Sirikan Pengon, Narumol Meenaboon Sithipong Soradech and Tanachod Tamachat for their advice and their willingness to share their bright thoughts with me, which was very fruitful for shaping up my ideas and research.

Finally, I would like to express my deep gratitude and appreciation to my parents, my sister and my brother for deserve their special mention, attention and loving support.