

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ การหาลักษณะเฉพาะและการจำลองแบบเชิงโมเลกุลของ
สารประกอบเชิงซ้อนระหว่างตัวยากับไซโคลเด็กซ์ทริน

ผู้เขียน นางสาวสุพร จารุมณี

ปริญญา วิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต (เภสัชศาสตร์)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

รศ. ดร. ศิริพร โอโกโนกิ	ประธานกรรมการ
รศ. ดร. จักรพันธ์ ศิริชัยญาณลักษณ์	กรรมการ
รศ. อรวรรณ ทิตยัวรรณ	กรรมการ
Prof. Dr. Helmut Viernstein	กรรมการ
Prof. Dr. Peter Wolschann	กรรมการ

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษากลไกการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของตัวยากที่ใช้ด้าน
การอักเสบที่ไม่ใช่สารสเตียรอยด์สองชนิด คือ ไพรอกซิแคม และ เมลอกซิแคม กับไซโคลเด็กซ์
ทริน รวมถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนและ ความสามารถของสารประกอบ
เชิงซ้อนในการเพิ่มอัตราการละลายของตัวยา ได้ทำการศึกษาทางเทอร์โมไดนามิกส์และการจำลอง
แบบเชิงโมเลกุลเพื่อให้เข้าใจถึงธรรมชาติของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน วิธีที่ใช้พิสูจน์การเกิด
สารประกอบเชิงซ้อนได้แก่ การเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ ดิฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งคาลอริมิเตอร์
เอฟทีไออาร์และเนียร์ไออาร์สเปกโทรสโกปี

ค่าคงตัวของความเสถียรของสารประกอบเชิงซ้อน ได้จากการศึกษาวัฏภาคการละลาย
สารประกอบเชิงซ้อนส่วนใหญ่มีแผนภูมิการละลายแบบเอ-แอล (A_L) ยกเว้น สารประกอบของ
ไพรอกซิแคมกับเมธิลเลดเตทไซโคลเด็กซ์ทริน ซึ่งมีแผนภูมิการละลายแบบเอ-พี (A_P) การเกิด
สารประกอบเชิงซ้อน ระหว่างตัวยาทั้งไพรอกซิแคมและเมลอกซิแคม กับไซโคลเด็กซ์ทรินเป็นกระ
บวนการคายความร้อนที่มีการเปลี่ยนแปลงของเอนทัลปีเป็นตัวขับเคลื่อน นอกจากนี้ ยังพบปรากฏการณ์
การชดเชยของเอนทัลปีและเอนโทรปี ในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของตัวยาทั้งสองชนิดด้วย

การวิเคราะห์สารประกอบโดยใช้เอฟทีไออาร์และเนียร์ไออาร์สเปคโตรสโคปี สามารถยืนยันปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นระหว่างตัวยากับไซโคลเด็กซ์ตรินได้เป็นอย่างดี สำหรับการวิเคราะห์โดยการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ สามารถให้ข้อมูลการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนและบ่งชี้ภาวะอสัณฐานของสารประกอบเชิงซ้อนได้ดี ในขณะที่วิธีดีฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งคาลอริมิเตอร์ไม่ได้ให้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์มากนักในการบ่งชี้ลักษณะเฉพาะของสารประกอบเชิงซ้อน

การเพิ่มอัตราการละลายของตัวยาโดยการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน ขึ้นกับชนิดของไซโคลเด็กซ์ตรินที่ใช้และวิธีการเตรียมสารประกอบเชิงซ้อน สำหรับอัตราส่วนจำนวนโมเลกุลระหว่างตัวยากับไซโคลเด็กซ์ตรินมีผลกระทบน้อยมาก วิธีการเตรียมสารประกอบเชิงซ้อนที่ช่วยเพิ่มอัตราการละลายของตัวยาไพรอกซิแคมได้มากที่สุดจนถึงน้อยที่สุดสามารถเรียงลำดับได้ดังนี้ วิธีโคโลอิวฟีไลเซชัน > วิธีการนวด > วิธีการระเหยร่วม > การผสมทางกายภาพ แต่ลำดับของวิธีการเตรียมข้างต้น สำหรับตัวยาเมลอกซิแคมจะเป็นดังนี้ วิธีโคโลอิวฟีไลเซชัน > วิธีการระเหยร่วม > วิธีการนวด > การผสมทางกายภาพ สารอนุพันธ์ของไซโคลเด็กซ์ตริน สามารถเพิ่มการละลายของตัวยาทั้งสองชนิดได้ดีกว่าไซโคลเด็กซ์ตรินต้นแบบ

จากการจำลองแบบเชิงโมเลกุลทำให้ทราบถึงโครงสร้างของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างตัวยาไพรอกซิแคมกับบีต้าไซโคลเด็กซ์ตริน และพบว่าสารประกอบที่เสถียรนั้น สามารถเกิดขึ้นได้จากการจัดเรียงตัวของโมเลกุลตัวยาทั้งสองรูปแบบ คือ นำส่วนของวงแหวนของเบนซินหรือวงแหวนของไพริดีนเข้าทางช่องว่างด้านแคบของบีต้าไซโคลเด็กซ์ตริน

Thesis Title Characterization and Molecular Modeling of
Drug-Cyclodextrin Complexes

Author Miss Suporn Charumanee

Degree Doctor of Philosophy (Pharmacy)

Thesis Advisory Committee

Assoc. Prof. Dr. Siriporn Okonogi	Chairperson
Assoc. Prof. Dr.Jakkapan Sirithunyalug	Member
Assoc. Prof. Aurawan Titwan	Member
Prof. Dr. Helmut Viernstein	Member
Prof. Dr. Peter Wolschann	Member

ABSTRACT

The aim of the study was to investigate the mechanism of the inclusion complexation of two nonsteroidal anti-inflammatory drugs, piroxicam and meloxicam in cyclodextrins. The factors affecting the complex formation and the capability of the complexes for dissolution enhancement were also elucidated. Thermodynamic studies and molecular modeling investigations were carried out in order to get better insight into the nature of the complexation process. The existence of the inclusion complex formation in solid state was proved by X-ray diffraction (XPD), differential scanning calorimetry (DSC), Fourier Transform infrared (FTIR), near infrared spectroscopy (NIR) and dissolution studies.

The stability constants of the complexes between drugs and cyclodextrins were obtained by phase solubility studies. The phase solubility diagrams were A_L-type in most cases, while the A_p-type curve was shown in the case of piroxicam and methylated-β-cyclodextrin complex.

The inclusion complex formation between either piroxicam or meloxicam and cyclodextrins is an exothermic, enthalpically-favored process with a relatively large value of negative enthalpy change. The enthalpy-entropy compensation phenomenon was observed in both cases.

The interaction between the drugs and cyclodextrins was shown by FTIR and NIR spectroscopy. XPD analysis provides useful information for the existence of the inclusion complexes and the amorphous state of the drug and/or cyclodextrin. DSC analysis in this study provides some information for characterizing the inclusion complexes.

The dissolution improvement of the drugs by inclusion complex formation depends significantly on types of cyclodextrins and the method of preparing the complexes. Based on the dissolution enhancement, the favorable preparation method of piroxicam and cyclodextrin complexes can be ranged in co-lyophilization > kneading > co-evaporation > physical mixture. But, it was co-lyophilization > co-evaporation > kneading > physical mixture for meloxicam and cyclodextrin complexes. Cyclodextrin derivatives can improve dissolution of the drugs better than the native cyclodextrins.

The conformation of piroxicam and β-cyclodextrin complexes was explored by molecular modeling investigations. The stable complex was obtained whether the

drug orient benzene ring or pyridyl ring towards the narrow end of the β -cyclodextrin cavity.



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright © by Chiang Mai University
All rights reserved