

การออกแบบและสังเคราะห์เชื่อมต่อดัวยากับอนุพันธ์
ของกรดน้ำดีเพื่อช่วยเพิ่มการดูดซึมยา

นางสาวพิรุณรัตน์ บุ่งจันทร์
นางสาวแวอัสมา มณวิจิตร

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2557

DESIGN AND SYNTHESIS OF BILE ACID – DRUG CONJUGATES TO ENHANCE DRUG ABSORPTION

MISS PHIROONRUT BOONGJAN

MISS WAEASSAMA MONVICHIT

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHARMACY
FACULTY OF PHARMACY
MAHIDOL UNIVERSITY

2014

โครงการพิเศษ
เรื่อง การออกแบบและสังเคราะห์เชื่อมต่อดัวยากับอนุพันธ์ของกรดน้ำดีเพื่อ
ช่วยเพิ่มการดูดซึมยา

.....
(นางสาวพริณรัตน์ บึงจันทร์)

.....
(นางสาวแวษ์มา มณวิจิตร)

.....
(ศ.ดร.โอภา วัชรคุปต์)
อาจารย์ที่ปรึกษา

.....
(อ.ดร.จุฑารัตน์ พิมพ์ทนต์)
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

การออกแบบและสังเคราะห์เชื่อมต่อดัวยากับอนุพันธ์ของกรดน้ำดีเพื่อช่วยเพิ่มการดูดซึมยา

พิรุณรัตน์ บุ่งจันทร์, แวอัสมา มณวิจิตร

อาจารย์ที่ปรึกษา : โอบา วัชรคุปต์*, จุฑารัตน์ พิมพ์พันธ์*

* ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ : โปรตีน, กรดน้ำดี, Enterohepatic circulation, Human apical sodium-dependent bile acid transporter, hASBT

หนึ่งในอุปสรรคที่สำคัญของการนำส่งยารับประทานเข้าสู่ร่างกาย คือ การขนส่งยาผ่านทางเยื่อผิวบริเวณลำไส้เล็กที่เป็นไปได้อย่างจำกัด จึงทำให้มีนักวิจัยจำนวนมากที่เล็งเห็นความสำคัญเกี่ยวกับกระบวนการขนส่งยาโดยอาศัยตัวนำส่งเพื่อเพิ่มการซึมผ่านเข้าสู่ลำไส้เล็ก ซึ่งในการศึกษานี้ผู้ทำวิจัยได้ทำการพัฒนาและออกแบบยาในรูปแบบของโปรตีน (carrier-linked prodrugs) ที่มีความจำเพาะต่อโปรตีนขนส่งชนิด human apical sodium-dependent bile acid transporter (hASBT) เนื่องจากโปรตีนขนส่งนี้สามารถเพิ่มการดูดซึมของยาโดยอาศัยกระบวนการดูดซึมกรดน้ำดีกลับสู่ตับผ่านทาง enterohepatic circulation ได้ โดยในการออกแบบการสังเคราะห์ได้เลือกใช้ตัวนำส่งยาที่แสดงความชอบจับกับ hASBT คือ cholic acid และ deoxycholic acid มาทำการเชื่อมต่อดัวยพันธะโคเวเลนต์กับยาต้นแบบ daidzein ซึ่งเป็น phytoestrogen ที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็งและมีปัญหาในการดูดซึมที่ลำไส้เล็ก สำหรับพันธะโคเวเลนต์ของโปรตีนที่เกิดขึ้นเป็นพันธะ acetyl ester ที่สามารถปลดปล่อยตัวยาคออกมาได้โดยอาศัยกระบวนการเมตาบอลิซึมที่มีอยู่ในร่างกาย ซึ่งจากผลการวิจัยพบว่า มีเพียงตัวนำส่งยา deoxycholic acid ที่สามารถสังเคราะห์สำเร็จถึงขั้นตอนสุดท้ายที่ต่อกับยาต้นแบบได้ โดยในแต่ละขั้นตอนของกระบวนการสังเคราะห์ใช้วิธีการทางสเปกโตรสโกปี ได้แก่ infrared (IR), nuclear magnetic (^1H NMR) และ mass spectroscopy (MS) ในการตรวจสอบโครงสร้างและความบริสุทธิ์ของสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ หากงานวิจัยนี้ประสบผลสำเร็จคาดว่าจะสามารถนำระเบียบวิธีวิจัยที่ได้ไปประยุกต์ใช้เพื่อเพิ่มการดูดซึมของยาเข้าสู่ลำไส้เล็กโดยผ่านโปรตีนขนส่งชนิด hASBT ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

Abstract

Design and synthesis of bile acid - drug conjugates to enhance drug absorption

Phiroonrut Boongjan, Waeassama Monvichit

Project advisor : Opa Vajragupta*, Jutarat Pimthon*

* Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Keyword : Prodrug, Enterohepatic circulation, Human apical sodium-dependent bile acid transporter, hASBT

One of the important obstacles to effective oral drug delivery is the limited ability to transport across the intestinal epithelial cells. Therefore, many researchers focus on the role of carrier-mediated transport for enhanced intestinal permeability. In the current study, carrier-linked prodrugs that target human apical sodium-dependent bile acid transporter (hASBT) were developed to promote drug absorption via enterohepatic circulation. Cholic acid and deoxycholic acid, exhibited high specificity and binding affinity to hASBT, were selected as the carriers. Subsequently, they were covalently conjugated with a poor intestinal absorbable anti-cancer phytoestrogen drug, daidzein, through an acetyl ester linkage. Here the prodrug can be converted to an active drug by metabolic biotransformation. In this study, only deoxycholic acid was successfully conjugated to the model drug. The structure and purity of the final product was confirmed by using IR, ^1H NMR and mass spectroscopy. If this study would have been accomplished, the outcome methodology could be potentially applied to enhance drug bioavailability via hASBT.