การพัฒนายาแปะผิวหนังไอโซซอร์ไบด์ ไดไนเตรต โดยการใช้ครอสลิงค์ไคโตแซนเป็นเมมเบรนควบคุมอัตราการปลดปล่อย

นางสาว อารุภา วิโยชน์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2539
ISBN 974-634-761-6

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I18813766

Development of Isosorbide Dinitrate Transdermal Patch

Using

Crosslinked-Chitosan as Rate- Controlling Membranes

Miss Jarupa Viyoch

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy
Department of Manufacturing Pharmacy
Graduate School
Chulalongkorn University
1996

ISBN 974-634-761-6

Thesis Title	Development of Isosorbide Dinitrate Transdermal Patch Using Crosslinked-Chitosan as Rate-Controlling Membranes
By	Miss Jarupa Viyoch
Department	Manufacturing Pharmacy
Thesis Advisor	Associate Professor Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D.

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for Master's degree.

.....Dean of Graduate School
(Associate Professor Santi Thungsuwan, Ph.D.)

Thesis Committee

.....Chairman
(Assistant Professor Wichein Thanindratarn)

.....Thesis Advisor
(Associate Professor Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D.)

.....Member
(Associate Professor Preeya Atmiyanan,Docteur en Pharmacie)

.....Member
(Panida Vayumhasuwan, Ph.D.)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

จารุภา วิโยชน์ : การพัฒนายาแปะผิวหนังไอโซซอร์ไบด์ ไดไนเตรต โดยการใช้ครอสลิงค์ไคโตแซนเป็นเมมเบรนควบคุมอัตราการปลดปล่อย (DEVELOPMENT OF ISOSORBIDE DINITRATE TRANSDERMAL PATCH USING CROSSLINKED-CHITOSAN AS RATE-CONTROLLING MEMBRANES) อ. ที่ปรึกษา : รศ. ดร. กาญจน์พิมล ฤทธิเดช, 192 หน้า. ISBN 974-634-761-6

ในการศึกษาการพัฒนายาแปะผิวหนังไอโซซอร์ไบด์ ไดไนเตรตโดยการใช้ครอสลิงค์ไคโตแซนเป็นเมมเบรนควบคุมอัตราการปลดปล่อยทำการศึกษาโดยการนำไคโตแซนมาผสมกับโพลีเมอร์ที่ชอบน้ำ ได้แก่ โพลีไวนิล แอลกอฮอล์ที่มีน้ำหนักโมเลกุล 30,000 70,000 และ 100,000 แป้งข้าวโพด แป้งมันฝรั่งหรือแป้งมันสำปะหลังแล้วทำการครอสลิงค์ด้วยกลูทะราลดีไฮด์ ในบางสูตรตำรับของเมมแบรนที่ประกอบด้วยไคโตแซนและแป้งจะเติมพลาสทิไซเซอร์ไตรอะซีตินลงไป การเตรียมเป็นเมมเบรนทำได้โดยเทคนิคการเทเป็นแผ่น เมมเบรนที่เตรียมได้นำไปศึกษาคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ ได้แก่ ลักษณะทางกายภาพ ลักษณะพื้นผิว การดูดซึมน้ำ คุณสมบัติเชิงกล ปฏิกิริยาเคมีที่เกิดขึ้นจากการครอสลิงค์และคุณสมบัติเกี่ยวกับความร้อน และศึกษาความคงตัว เมมเบรนที่มีคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์และมีความคงตัวดีจะคัดเลือกนำมาเป็นเมมเบรนควบคุมอัตราการปลดปล่อยยาในยาแปะผิวหนังเพื่อนำไปศึกษาการแพร่ผ่านผิวหนังโดยใช้คราบงูเป็นผิวหนังจำลอง ผลที่ได้พบว่า คุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ของเมมเบรนขึ้นอยู่กับชนิดและปริมาณของส่วนประกอบต่าง ๆในตำรับ การใช้โพลีไวนิล แอลกอฮอล์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลเพิ่มขึ้นจะทำให้เมมเบรนที่ได้มีความแข็งแรงมากขึ้น การเพิ่มปริมาณกลูทะราลดีไฮด์มีผลในการเพิ่มค่าเทนไซล์และลดการดูดซึมน้ำ สำหรับการใช้ไตรอะซีตินในสูตรตำรับที่ประกอบไปด้วยไคโตแซนและแป้งจะช่วยลดความเปราะของเมมเบรนรวมทั้งการดูดซึมน้ำ นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้โพลีไวนิล แอลกอฮอล์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำในอัตราส่วนที่สูงจะให้เมมเบรนที่มีความพรุนมาก และสูตรตำรับที่ประกอบไปด้วยแป้งข้าวโพดและไตรอะซีตินจะให้เมมเบรนที่มีลักษณะพื้นผิวเป็นหลุม ซึ่งส่งผลให้ยาแปะผิวหนังที่มีเมมเบรนเหล่านี้ทำหน้าที่เป็นตัวควบคุมอัตราการปลดปล่อยยา มีอัตราการปลดปล่อยยาสูงค่อนข้างใกล้เคียงกับยาแปะผิวหนังไอโซซอร์ไบด์ ไดไนเตรตในท้องตลาด

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม ลายมือชื่อนิสิต จารุภา วิโยชน์

สาขาวิชา เภสัชศาสตร์ ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา

ปีการศึกษา 2539 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

C775214 : MAJOR MANUFACTURING PHARMACY
KEY WORD: CHITOSAN / ISOSORBIDE DINITRATE / TRANSDERMAL PATCH
JARUPA VIYOCH : DEVELOPMENT OF ISOSORBIDE DINITRATE TRANSDERMAL PATCH USING CROSSLINKED-CHITOSAN AS RATE-CONTROLLING MEMBRANES. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. GARNPIMOL RITTHIDEJ, Ph.D. 192 pp. ISBN 974-634 -761-6

The development of isosorbide dinitrate transdermal patch using crosslinked-chitosan as rate-controlling membranes was studied. Chitosan was blended with other hydrophilic polymers as polyvinyl alcohol with molecular weights of 30,000, 70,000 and 100,000, corn, potato or tapioca starches and subsequently, crosslinked with glutaraldehyde. In some crosslinked chitosan-starch membrane formulations, triacetin which was used as a plasticizer was added. Membranes were prepared by a casting technique. The physicochemical properties including physical characteristics, membrane morphology, percent water sorption, mechanical properties, crosslinking reaction and thermal property and the stability of these membranes were investigated. The membranes with good physicochemical properties and stability were selected to act as rate-controlling membranes in transdermal patches for skin permeation study. In permeation study, shed snake skin was used as a skin model. The obtained results showed that the physicochemical properties depended on type and the quantities of components in membrane formulations. The higher molecular weight of polyvinyl alcohol, the stronger membrane obtained. Increasing the amount of glutaraldehyde led to an increase in ultimate tensile strength and a decrease in percent water sorption. In crosslinked chitosan-starch membrane formulations, triacetin reduced both the brittleness of membrane and percent water sorption. Moreover, high amount of low molecular weight of polyvinyl alcohol tended to give high porosity membrane and triacetin in crosslinked chitosan-corn starch membrane formulations gave pitted membrane surface. Using these two membranes as rate-controlling membranes in preparing transdermal patches could give high permeation rate closed to the permeation rate of commercial isosorbide dinitrate transdermal patch.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม ลายมือชื่อนิสิต จารุพา วิโยค

สาขาวิชา เภสัชศาสตร์ ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา Garnpimol C. Ritthidej

ปีการศึกษา 2539 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

Acknowledgements

I would like to express my sincere gratitude to my advisor, Associate Professor Dr. Garnpimol C. Ritthidej for her invaluable advices, attention, and encouragement throughout this study. Her patience, kindness and understanding are also deeply appreciated.

Special thanks are expressed to all the members of thesis committee, I wish to appreciate their helpful comments.

A special appreciation is also extended to Graduate School, Chulalongkorn University, for granting partial financial support to fulfill this investigation.

My thanks are extended to South City Supplies Ltd., Part. for his kindly supporting of polyvinyl alcohol used throughout this study.

I am gratefully acknowledged to all staffs in the department of Manufacturing Pharmacy, Chulalongkorn University, for their help.

Finally, I would like to express my thanks to my parents for their endless love, understanding, moral and encouragement.

Contents

Page

Thai Abstract.....iv

English Abstract.....v

Acknowledgements.....vi

List of Tables.....viii

List of Figures.....xi

Chapter

I General background.....1

II Experimental.....45

III Results.....66

IV Discussion and Conclusions.....145

References.....160

Appendices.....170

Vitae.....192

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of tables

Table **Page**

1 Classification of in vitro membrane permeation systems....13

2 Comparison of thickness, lipid content, and water evaporation rate between human stratum corneum and shed snake skin....17

3 Starch granule properties....39

4 Water sorption and granule swelling as a function of relative humidity....41

5 Formulations of crosslinked chitosan-PVA 30,000 casting solution....48

6 Formulations of crosslinked chitosan-PVA70,000 casting solution....49

7 Formulations of crosslinked chitosan-PVA100,000 casting solution....50

8 Formulations of crosslinked chitosan-corn starch casting solution....51

9 Formulations of crosslinked chitosan-potato starch casting solution....52

10 Formulations of crosslinked chitosan-tapioca starch casting solution....53

11 Some characteristics of crosslinked chitosan-PVA 30,000 membranes....67

List of tables (cont.)

Table		Page
12	Some characteristics of crosslinked chitosan-PVA 70,000 membranes	68
13	Some characteristics of crosslinked chitosan-PVA 100,000 membranes	69
14	Some characteristics of crosslinked chitosan-corn starch membranes	72
15	Some characteristics of crosslinked chitosan-potato starch membranes	73
16	Some characteristics of crosslinked chitosan-tapioca starch membranes	73
17	Percent water sorption of various crosslinked chitosan-polymer membranes	76
18	Mechanical properties of various crosslinked chitosan-polymer membranes	81
19	Some characteristics of crosslinked chitosan-polymer membranes after stability test	87
20	Percent water sorption of various crosslinked chitosan-polymer membranes after stability test	88

List of tables (cont.)

Table **Page**

21 Ultimate tensile strength and percent elongation at break of various crosslinked chitosan-polymer membranes after stability test.....91
22 Surface area data of selected crosslinked chitosan-polymer membranes.....108
23 DSC peak temperature.....125
24 Thickness of various controlled release membranes.....126
25 Cumulative amount of ISDN permeated through shed snake skin.....129
26 Cumulative amount of commercial ISDN TDDS and prepared ISDN transdermal patch which composed of various crosslinked chitosan-polymer membranes.....131
27 Correlation coefficient and regression equation of the relationship between cumulative permeated ISDN against time.....137
28 Correlation coefficient and regression equation of the relationship between cumulative permeated ISDN against square root time.....143
29 Kinetic pattern.....144

List of figures

Figure **Page**

1 Basic elements of TDDS in which drug release is controlled by membrane permeation.....6

2 The schematic of transdermal device with a reservoir.....9

3 Typical shape of a flat polymer sample used for stress-strain test.....29

4 Characteristic stress-strain curve for five different types of polymeric material.....29

5 Photomicrographs of corn, potato and tapioca starch granule.....40

6 ISDN transdermal patch.....63

7 A integrity film.....74

8 Percent water sorption of various crosslinked chitosan-polymer membranes.....77

9 Ultimate tensile strength of various crosslinked chitosan-polymer membranes.....82

10 Percent elongation at break of various crosslinked chitosan-polymer membranes.....84

11 Percent water sorption of various crosslinked chitosan-polymer membranes after stability test.....89

12 Ultimate tensile strength of various crosslinked chitosan-polymer membranes after stability test.....92

List of figures (cont.)

Figure **Page**

13 Percent elongation at break of various crosslinked chitosan-polymer membranes after stability test.....94
14 Surface photomicrographs of crosslinked chitosan-PVA 30,000 membrane at magnification of 350x and 750x. (CPL_{40}; chitosan : PVA 1:4).....97
15 Surface photomicrographs of crosslinked chitosan-PVA 30,000 membrane at magnification of 350x and 750x (CPL_{45}; chitosan : PVA 1:9).....98
16 Surface photomicrographs of crosslinked chitosan-PVA 70,000 membrane at magnification of 350x and 750x (CPM_{30}; chitosan : PVA 2:3).....99
17 Surface photomicrographs of crosslinked chitosan-PVA 70,000 membrane at magnification of 350x and 750x (CPM_{35}; chitosan : PVA 3:7).....100
18 Surface photomicrograph of crosslinked chitosan-PVA 70,000 membrane at magnification of 750x (CPM_{40}; chitosan : PVA 1:4).....101
19 Surface photomicrographs of crosslinked chitosan-PVA 100,000 membrane at magnification of 350x and 750x (CPH_{40}; chitosan : PVA 1:4).....102

List of figures (cont.)

Figure **Page**

20 Surface photomicrographs of crosslinked chitosan-corn starch membrane at magnification of 750x ($CC_{16;}$ chitosan : corn starch 4: 1).....103

21 Surface photomicrographs of crosslinked chitosan-potato starch membrane at magnification of 750x (a) $CP_{8;}$ chitosan : potato starch 9 : 1 and (b) $CP_{16;}$ chitosan : potato starch 4 : 1.....104

22 Surface photomicrograph of crosslinked chitosan-tapioca starch membrane at magnification of 750x ($CT_{47;}$ chitosan : tapioca starch 2: 3).....105

23 Surface photomicrographs of crosslinked chitosan-tapioca starch membrane at magnification of 350x and 750x ($CT_{48;}$ chitosan : tapioca starch 2: 3).....106

24 IR spectrum of chitosan.....110

25 IR spectra of PVA 30,000, PVA 70,000 and PVA 100,000.....111

26 IR spectra of corn, potato and tapioca starch.....112

27 IR spectra of crosslinked chitosan : PVA 30,000 1: 9, crosslinked chitosan : PVA 70,000 1 : 9 and crosslinked chitosan : PVA 100,000 1 : 9 membrane.....113

List of figures (cont.)

Figure		Page
28	IR spectra of crosslinked chitosan : corn starch 4: 1, plasticized crosslinked chitosan : corn starch 4: 1, crosslinked chitosan : potato starch 4 : 1 and plasticized crosslinked chitosan : potato starch 4 : 1 membrane	114
29	IR spectra of crosslinked chitosan : tapioca starch 2 : 3 and plasticized crosslinked chitosan : tapioca 2 : 3 starch membrne	115
30	DSC thermogram of chitosan	117
31	DSC thermograms of PVA 30,000, PVA 70,000 and PVA 100,000	118
32	DSC thermograms of corn, potato and tapioca starch	119
33	DSC thermograms of crosslinked chitosan : PVA 30,000 1 : 9, crosslinked chitosan : PVA 70,000 1 : 9 and crosslinked chitosan : PVA 100,000 1 : 9 membrane	120
34	DSC thermograms of crosslinked chitosan : corn starch 4: 1 and plasticized crosslinked chitosan-corn starch 4 : 1 membrane	122

List of figures (cont.)

Figure **Page**

35 DSC thermograms of crosslinked chitosan : potato starch 4 : 1 and plasticized crosslinked chitosan : potato starch 4 : 1 membrane.....123

36 DSC thermogram of crosslinked chitosan : tapioca starch 2 : 3 and plasticized crosslinked chitosan : tapioca starch 2 : 3 membrne.....124

37 Cumulative amount of ISDN permeated through shed snake akin.....130

38 Cumulative drug permeated profile of commercial TDDS.....132

39 The permeation profiles of ISDN transdermal patch using crosslinked chitosan : PVA 30,000 1 : 4 (CPL_{40}), 1: 9 (CPL_{45}) and crosslinked chitosan : PVA 100,000 1 : 4 (CPH_{40}) as rate-controlling membrane.....133

40 The permeation profiles of ISDN transdermal patch using crosslinked chitosan : PVA 700,000 2 : 3(CPM_{30}), 3 : 7 (CPM_{35}) and 1 : 4 (CPM_{40}) as rate-controlling membrane.....134

List of figures (cont.)

figure **Page**

41 The permeation profile of ISDN transdermal patch using plasticized crosslinked chitosan : corn starch 4 : 1 (CC_{16}) as rate-controlling membrane.....135

42 The permeation profile of ISDN transdermal patch using plasticized crosslinked chitosan : potato starch 9 : 1 (CP_8), 4 : 1 (CP_{16}) unplasticized crosslinked chitosan : tapioca starch 2 : 3 (CT_{47}) and plasticized crosslinked chitosan : tapioca starch 2 : 3(CT_{48}) as rate-controlling membrane.....136

43 Cumulative drug permeated profile of commercial TDDS.....138

44 The permeation profiles of ISDN transdermal patch using crosslinked chitosan : PVA 30,000 1 : 4 (CPL_{40}), 1: 9 (CPL_{45}) and crosslinked chitosan : PVA 100,000 1 : 4 (CPH_{40}) as rate-controlling membrane.....139

45 The permeation profiles of ISDN transdermal patch using crosslinked chitosan : PVA 700,000 2 : 3(CPM_{30}), 3 : 7 (CPM_{35}) and 1 : 4 (CPM_{40}) as rate-controlling membrane.....140

List of figures (cont.)

figure		Page
46	The permeation profile of ISDN transdermal patch using plasticized crosslinked chitosan : corn starch 4 : 1 (CC_{16}) as rate-controlling membrane	141
47	The permeation profile of ISDN transdermal patch using plasticized crosslinked chitosan : potato starch 9 : 1 (CP_8), 4 : 1 (CP_{16}) unplasticized crosslinked chitosan : tapioca starch 2 : 3 (CT_{47}) and plasticized crosslinked chitosan : tapioca starch 2 : 3(CT_{48}) as rate-controlling membrane	142
48	Typical chromatograms of some standard solutions containing of ISDN and internal standard at concentration of ISDN 0.3 µg/ml, 0.5 µg/ml and 1.0 µg/ml	190
49	Chromatograms of dissolution medium and some samples containing of permeated ISDN and internal standard	191

Abbreviations

°c	=	degree celsius
cm	=	centimetre
cm^2	=	square centimetre
g	=	gram
hrs	=	hours
kg/mm^2	=	kilogram per square millimetre
kV	=	kilovolt
mcg	=	microgram
min	=	minute
mg	=	milligram
ml	=	millilitre
mm	=	millimetre
mm^2	=	square millimetre
psi	=	pounds per square inch
rpm	=	revolution per minute
µg	=	microgram
µg/ml	=	microgram per millilitre
µl	=	microlitre
µm	=	micrometre
w/w	=	weight by weight

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย