

การประยุกต์ใช้โคโคแซนเป็นเมมเบรนควบคุมอัตราการปลดปล่อยในยาแปะผิวหนัง  
ไอโซซอร์ไบด์ ไดโนเตรต

นางสาว วารุณี ลีสังจะกูล



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2538

ISBN 974-631-412-2

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**Application of Chitosan as Release Rate-Controlling Membrane in  
Isosorbide Dinitrate Transdermal Patch**

**Miss Warunee Leesajakul**

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirments  
for the Degree of Master of Science in Pharmacy  
Department of Manufacturing Pharmacy**

**Graduate School  
Chulalongkorn University**

**1995**

**ISBN 974-631-412-2**



พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

วารุณี ลีสังจะกุล : การประยุกต์ใช้ไคโตแซนเป็นเมมเบรนควบคุมอัตราการปลดปล่อยในยาแปะผิวหนังไอโซซอร์ไบด์ ไคโนเตรด (APPLICATION OF CHITOSAN AS RELEASE RATE-CONTROLLING MEMBRANE IN ISOSORBIDE DINITRATE TRANSDERMAL PATCH)  
อ. ที่ปรึกษา : รศ.ดร. กาญจน์พิมล ฤทธิเดช, 134 หน้า. ISBN 974-631-412-2

ในการศึกษาการประยุกต์ใช้ไคโตแซนเป็นเมมเบรนควบคุมอัตราการปลดปล่อยในยาแปะผิวหนังไอโซซอร์ไบด์ ไคโนเตรด ทำการศึกษาโดยการนำไคโตแซนมาผสมรวมกับสารอื่น ๆ เช่น โพลีเมอร์ต่าง ๆ โพลีไวนิลแอลกอฮอล์ โพลีไวนิลไพโรลิโดน เค 90 ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส 15 เมทิลเซลลูโลส 15 หรือ แป้งข้าวโพด สารกฤษะแรลดีไฮด์ พลาสติไซเซอร์ไตรอะซีติน หรือพีอีจี 1450 เลือกเติมเฉพาะบางสูตรตำรับ ตั้งเป็นสูตรตำรับต่าง ๆ แล้วทำการเตรียมเป็นแผ่นเมมเบรนโดยวิธีเทสารละลายบนแผ่นกระจก แผ่นเมมเบรนที่เตรียมได้จะมีลักษณะโปร่งแสง การศึกษาคุณสมบัติของเมมเบรนที่เตรียมมีการศึกษาคุณสมบัติกายภาพ, เชิงกล, คุณสมบัติเกี่ยวกับความร้อน และคุณสมบัติในการควบคุมอัตราการปลดปล่อยยาจากรูปแบบยาแปะผิวหนังที่เตรียมขึ้นในการซึมผ่านคราบงู พบว่า แผ่นเมมเบรนที่เตรียมขึ้นมีคุณสมบัติทางกายภาพ, เชิงกล และคุณสมบัติที่เกี่ยวกับความร้อนแตกต่างกันไป ความแตกต่างนี้เป็นผลมาจากความแตกต่างกันในส่วนประกอบในสูตรตำรับทั้งชนิด ปริมาณของโพลีเมอร์ที่ใช้, ชนิดของพลาสติไซเซอร์ และปริมาณของสารกฤษะแรลดีไฮด์ คุณสมบัติที่ต่างกันนี้ส่งผลกระทบต่อคุณสมบัติในการควบคุมอัตราการปลดปล่อยยาของแผ่นเมมเบรน การเพิ่มปริมาณสารกฤษะแรลดีไฮด์ในสูตรตำรับมีผลอย่างเด่นชัดในการเพิ่มค่าเทนไซล์ และลดค่าเปอร์เซ็นต์การยึดของเมมเบรน รวมทั้งความสามารถในการดูดซับน้ำ พลาสติไซเซอร์ช่วยเพิ่มความยืดหยุ่นหรือช่วยลดความเปราะของแผ่นเมมเบรนอย่างชัดเจน กลไกการซึมผ่านเมมเบรนของยาเป็นการซึมผ่านโครงสร้างของเมมเบรนที่มีลักษณะเป็นรูพรุน ยาแปะผิวหนังไอโซซอร์ไบด์ ไคโนเตรดที่เตรียมขึ้น สามารถให้การปลดปล่อยยาได้อย่างต่อเนื่องตลอด 24 ชั่วโมง

ภาควิชา ..... เภสัชอุตสาหกรรม .....

สาขาวิชา .....

ปีการศึกษา ..... 2537 .....

ลายมือชื่อนิสิต .....  .....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....  .....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

#C575245 : MAJOR MANUFACTURING PHARMACY

KEY WORD: CHITOSAN/ ISOSORBIDE DINITRATE/ RATE-CONTROLLING MEMBRANE/  
TRANSDERMAL PATCH

WARUNEE LEESAJAKUL : APPLICATION OF CHITOSAN AS RELEASE RATE-  
CONTROLLING MEMBRANE IN ISOSORBIDE DINITRATE TRANSDERMAL PATCH.

THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. GARNPIMOL RITTHIDEJ, Ph.D. 134 pp.  
ISBN 974-631-412-2

The application of chitosan as component in release rate-controlling membrane in isosorbide dinitrate (ISDN) transdermal drug delivery system (TDDs) was investigated. Chitosan was blended with various amount of other polymers, PVA PVP K90 HPMC15 MC15 or corn starch, and crosslinked with two levels of glutaraldehyde to form transparent crosslinked chitosan-polymer membranes by solvent-casting technique. Plasticizer, triacetin or PEG1450, was selectively added. These membranes were characterized by SEM, DSC, IR, water sorption ability and tensile testing. In-vitro skin permeation studies were also evaluated on shed snake skin. The physical, thermal and mechanical properties were affected by the amount and type of blended polymer, type of plasticizer and the amount of crosslinking agent, thus in turn affected the drug permeation through the membranes. Increasing the amount of crosslinking agent obviously increased the ultimate tensile strength and decreased both the water sorption ability and percent elongation at break. Plasticizers apparently increased flexibility or reduced brittleness of the membranes. These crosslinked chitosan-polymer membranes were microporous in structure wherein pore mechanism was likely to predominate over permeation of ISDN. ISDN transdermal patches containing satisfactory crosslinked chitosan-polymer membranes as release rate-controlling membranes showed a sustained profile throughout 24 hours.

ภาควิชา..... เกษษอุตสาหกรรม

ลายมือชื่อนิสิต.....

สาขาวิชา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ปีการศึกษา..... 2537

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....



## **Acknowledgements**

I would like to express my deepest appreciation and grateful thanks to my advisor, Associate Professor Dr. Garnpimol C. Ritthidej for her helpful advices, attention and encouragement throughout this study.

Sincere thanks and appreciate are expressed to Associate Professor Dr. Phensri Thongnopnua Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University, for her valuable guidance and suggestion.

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

The special acknowledgement is given to all staffs in the Department of Manufacturing Pharmacy for their assistance and encouragement.

Certainly, I would like to express my infinite thanks and deepest gratitude to my parents and my sister for their love, care and understanding.

## Contents

	<b>Page</b>
Thai Abstract.....	iv
English Abstract.....	v
Acknowledgements.....	vi
List of Tables.....	viii
List of Figures.....	x
<b>Chapter</b>	
I    General Background.....	1
II   Experimental.....	27
III  Results.....	47
IV  Discussion and Conclusions.....	101
References.....	111
Appendices.....	121
Biography.....	134

## List of Tables

<b>Table</b>	<b>Page</b>
1 Comparison of thickness, lipid content and water evaporation rate between human stratum corneum and shed snake skin .....	9
2 Formulations of crosslinked chitosan-PVA membrane casting solutions.....	31
3 Formulations of crosslinked chitosan-PVPK90 membrane casting solutions.....	32
4 Formulations of crosslinked chitosan-HPMC15 membrane casting solutions.....	33
5 Formulations of crosslinked chitosan-corn starch membrane casting solutions .....	34
6 Formulations of crosslinked chitosan-MC15 membrane casting solutions .....	35
7 Some physical characteristics of crosslinked chitosan-PVA membranes .....	48
8 Some physical characteristics of crosslinked chitosan-PVPK90 membranes .....	50
9 Some physical characteristics of crosslinked chitosan-HPMC15 membranes .....	52
10 Some physical characteristics of crosslinked chitosan-corn starch membranes .....	53
11 Some physical characteristics of crosslinked chitosan-MC15 membranes .....	54
12 Percent water sorption of various crosslinked chitosan-polymer membranes .....	58



**List of Tables (cont.)**

<b>Table</b>		<b>Page</b>
13	Mechanical propertie .....	62
14	DTA peak temperatures.....	87
15	Thickness of various permeated test membranes .....	88
16	Cumulative ISDN skin permeated from various transdermal systems through shed snake skin .....	90
17	Cumulative ISDN skin permeated from membrane M2 transdermal patch through shed snake skin.....	91
18	Correlation coefficient of the relationship between cumulative ISDN permeated versus time, cumulative ISDN permeated versus square root time and kinetic pattern .....	93
19	Permeation rate and correlation coefficient of the first and the second phase of the cumulative drug permeation profiles.....	94

## List of Figures

<b>Figure</b>		<b>Page</b>
1	Cross-section view of the structural components of a membrane-moderate transdermal drug delivery system.....	5
2	A standard template for tensile testing .....	39
3	Isosorbide dinitrate transdermal patch.....	42
4	A satisfactory integrity film .....	55
5	Percent water sorption of various crosslinked chitosan-polymer membranes .....	59
6	Ultimate tensile strength of various crosslinked chitosan-polymer membrane.....	63
7	Percent elongation of various crosslinked chitosan-polymer membranes .....	64
8	Surface photomicrographs of crosslinked chitosan-PVA membranes with PEG 1450 A11 and A12.....	67
9	Surface photomicrographs of unplasticized crosslinked 2:3 chitosan : PVA membranes A14 .....	69
10	Surface photomicrographs of unplasticized crosslinked 3:2 chitosan : PVA membranes A15.....	70
11	Surface photomicrographs of crosslinked chitosan-PVA membranes with triacetin A17 and A18 .....	71
12	Surface photomicrographs of crosslinked chitosan-PVPA90 membrane with triacetin P18 and crosslinked chitosan-HPMC15 membrane with triacetin H18 .....	72

### List of Figures (cont.)

<b>Figure</b>	<b>Page</b>
13	74
Surface photomicrographs of crosslinked chitosan-MC15 membrane with PEG 1450 M2 and crosslinked chitosan-corn starch membrane with PEG 1450 C2 .....	
14	75
IR spectra of chitosan, PVA, PVPK90 and HPMC-15 .....	
15	76
IR spectra of corn starch, MC-15 and PEG 1450.....	
16	77
IR spectra of crosslinked chitosan-PVA membranes.....	
17	78
IR spectra of crosslinked chitosan-PVPK90 membrane with triacetin P18, crosslinked chitosan-HPMC15 membranes with triacetin H18, crosslinked chitosan-cornstarch membrane with PEG 1450 C2 and crosslinked chitosan-MC15 membranes with PEG 1450 M2 .....	
18	81
DSC thermograms of chitosan, PVA and PVPK90.....	
19	82
DSC thermograms of HPMC15, corn starch and MC15 .....	
20	83
DSC thermogram of citric acid.....	
21	84
DSC thermograms of crosslinked chitosan-PVA membranes .....	
22	85
DSC thermograms of crosslinked chitosan-PVPK90 membrane with triacetin P18, crosslinked chitosan-HPMC15 membrane with triacetin H18, crosslinked chitosan-corn starch membrane with PEG 1450 C2 .....	
23	86
DSC thermograms of crosslinked chitosan-MC15 membrane with PEG 1450 M2.....	
24	95
Cumulative ISDN permeated profiles of transdermal patches using crosslinked chitosan-PVA membranes as release rate-controlling membranes .....	

**List of Figures (cont.)**

<b>Figure</b>		<b>Page</b>
25	Cumulative ISDN permeated profiles of transdermal patches using membranes P18, H18 and C2 as release rate-controlling membranes .....	96
26	Cumulative ISDN permeated profile of transdermal patch using membranes M2 as release rate-controlling membranes.....	97
27	Cumulative ISDN permeated profiles of transdermal patches using crosslinked chitosan-PVA membranes as release rate-controlling membrane.....	98
28	Cumulative ISDN permeated profiles of transdermal patches using membranes P18, H18 and C2 as release rate-controlling membranes .....	99
29	Cumulative ISDN permeated profile of transdermal patch using membranes M2 as release rate-controlling membranes.....	100
30	Typical chromatograms of some standard solutions.....	132
31	Chromatograms of some elution samples .....	133

## Abbreviations

$^{\circ}\text{C}$	=	degree celsius
cm	=	centimeter
$\text{cm}^2$	=	square centimetre
g	=	gram
hr	=	hour
$\text{kg}/\text{mm}^2, \text{kg}/\text{sq. mm}$	=	kilogram per square millimetre
kV	=	kilovolt
mcg	=	microgram
mcm	=	micrometre
min	=	minute
mg	=	milligram
ml	=	millilitre
mm	=	millimetre
$\text{mm}^2$	=	square millimetre
nm	=	nanometre
rpm	=	revolution per minute
TDDs	=	transdermal drug delivery system
$\mu\text{g}$	=	microgram
$\mu\text{g}/\text{ml}$	=	microgram per millilitre
$\mu\text{m}$	=	micrometre
$\mu\text{V}$	=	microvolt
w/v	=	weight by volume
w/w	=	weight by weight