

**CHITOSAN DRUG BINDING BY IONIC INTERACTION:
PREPARATION, CHARACTERIZATION
AND *IN VITRO* RELEASE STUDY**

YAOWALAK BOONSONGRIT

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY
(PHARMACEUTICS)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2006**

ISBN 974-04-6845-4

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

การจับระหว่างยากับไคโตแซน โดยอาศัยประจุ : การเตรียม การประเมินคุณสมบัติของตำรับ และ การศึกษาการปลดปล่อยยาในหลอดทดลอง (CHITOSAN DRUG BINDING BY IONIC INTERACTION: PREPARATION, CHARACTERIZATION AND *IN VITRO* RELEASE STUDY)

เยาวลักษณ์ บุญทรงฤทธิ 4336457 PYPT/D

ปร.ศ. (เภสัชการ)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: อ่ำพล โมตรีเวช, Ph.D., BERND W. MUELLER, Ph.D.,
ณัฐนันท์ สิ้นชัยพานิช, Ph.D.

บทคัดย่อ

ในการศึกษานี้เตรียมอนุภาคไคโตแซนขนาดเล็กด้วยวิธีการก่อก้อนโดยอาศัยประจุ เพื่อหลีกเลี่ยงการใช้ อุณหภูมิสูงและตัวทำละลายอินทรีย์ที่ส่งผลเสียต่อตำรับในระหว่างการเตรียมตำรับ อินซูลิน ไคโรไฟแนค-โซเดียม กรดเบนโซอิก และกรดซาลิไซลิก เป็นตัวแทนที่นำมาศึกษาการเตรียมอนุภาคด้วยการก่อก้อนนี้โดย ตัวแทนมีความเป็นกรดต่างที่ต่างกัน ได้ศึกษาถึงคุณสมบัติทางกายภาพและเคมี ความสามารถในการกักเก็บยา ของอนุภาคขนาดเล็กที่เตรียมได้ ความสามารถในการจับกันระหว่างยากับไคโตแซน และการปลดปล่อยยาใน หลอดทดลอง จากการศึกษาพบว่าปริมาณยาที่ถูกกักเก็บในอนุภาคของแต่ละตำรับส่งผลต่อประจุบนผิวของ อนุภาค (zeta potential และ surface charge) การควบคุมความเป็นกรดต่างของตำรับอย่างเหมาะสมจะทำให้ ได้อนุภาคขนาดเล็กที่มีประสิทธิภาพการกักเก็บยาที่สูง อย่างไรก็ตามตำรับที่มีความเป็นกรดต่างอยู่ในช่วงที่ทำให้ ยาในตำรับอยู่ในสภาพที่แตกตัวมีประจุสูงสุดก็ไม่อาจทำให้ประสิทธิภาพการกักเก็บยาสูงสุดได้ จากการศึกษา การปลดปล่อยยาดัชนีแบบออกจากอนุภาคขนาดเล็ก พบว่ายาลูกปลดปล่อยออกมาอย่างรวดเร็วในสารละลายหลายชนิด โดยไม่ขึ้นกับความเป็นกรดต่างของสารละลาย ในการศึกษาครั้งนี้ได้มีการประเมินประสิทธิภาพการจับกันด้วยประจุ ระหว่างยาดัชนี แบบและไคโตแซนโดยการใช้ FTIR, ¹H-NMR และ isothermal titration calorimetry (ITC) พบว่าทั้ง กรดเบนโซอิก และกรดซาลิไซลิกไม่มีการจับกันกับไคโตแซน กราฟจากการศึกษาด้วย FTIR และค่า enthalpy change (ΔH) จากการศึกษาด้วย ITC แสดงว่ามีการจับกันด้วยประจุระหว่างอินซูลิน และไคโตแซน อย่างไรก็ตามการดูดซับของอินซูลินบนผิวของอนุภาครวมทั้งการเกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของอินซูลินมีผลต่อ ค่า enthalpy change (ΔH) ที่วัดได้จากปฏิกิริยาระหว่างอินซูลิน และไคโตแซนนอกจากการจับกันโดยอาศัย ประจุ สำหรับค่า enthalpy change (ΔH) ระหว่างไคโรไฟแนคและไคโตแซน เกิดจากการรับโปรตอนของ หมู่อะมิโนของกรดไคโรไฟแนค จากการศึกษาพบว่า การจับระหว่างยากับไคโตแซน โดยอาศัยประจุไม่ใช่กลไก หลักที่ทำให้ได้อนุภาคที่มีประสิทธิภาพการกักเก็บยาสูง ยาส่วนใหญ่ที่อยู่กับอนุภาคขนาดเล็กของไคโตแซนเป็น การรวมอยู่ของยากับโครงข่ายไคโตแซนทางกายภาพ การใช้การจับระหว่างยากับไคโตแซนด้วยประจรร่วมกับ ระบบนำส่งยาเฉพาะที่สามารถช่วยเพิ่มการดูดซึมของยาได้ แม้ว่าการจับระหว่างยากับไคโตแซนด้วยประจุจะเป็น ระบบที่อ่อนเกินกว่าที่จะใช้ในการควบคุมการปลดปล่อยยา

CHITOSAN DRUG BINDING BY IONIC INTERACTION: PREPARATION, CHARACTERIZATION AND *IN VITRO* RELEASE STUDY

YAOWALAK BOONSONGRIT 4336457 PYPT/D

Ph.D. (PHARMACEUTICS)

THESIS ADVISORS: AMPOL MITREVEJ, Ph.D., BERND W. MUELLER, Ph.D.,
NUTTANAN SINCHAIPANID, Ph.D.**ABSTRACT**

Ionic gelation method has been used to prepare drug-chitosan micro/nanoparticles in order to avoid using organic solvents or high temperature during preparation. Four model drugs, which were used for ionic gelation, (insulin, diclofenac sodium, benzoic acid and salicylic acid) with different pI or pKa were investigated for their physicochemical properties, entrapment efficiency, binding ability and *in vitro* release. The amount of drug entrapped in the formulation affected the zeta potential and the surface charge of the micro/nanoparticles. A high entrapment efficiency of the micro/nanoparticles could be obtained by careful control of formulation pH. The maximum entrapment efficiency did not occur in the highest ionization range of the model drugs. The high burst release of drugs from chitosan micro/nanoparticles was observed regardless of the pH of dissolution media. To confirm the electrostatic interaction between opposite charges of drugs and chitosan, ¹H-NMR, FTIR and isothermal titration calorimetry (ITC) were used. No ionic interaction between the carboxyl group of benzoic acid or salicylic acid and the amine group of chitosan could be detected by any means. FTIR spectra and the interaction enthalpy change (ΔH) indicated that there was a weak ionic interaction between insulin and chitosan. However, the interaction enthalpy change obtained is possibly due to the conformational changes and the adsorption phenomena of insulin onto the surface of the particles. An enthalpy change from the titration of diclofenac into chitosan resulted from the protonation of the amine group of diclofenac acid. The ionic interaction between the drug and chitosan is not the main mechanism that causes the formation of high entrapped drug-chitosan particles. Most drugs were entrapped physically in the chitosan network. Although the ionic interaction between the drug and chitosan is too low to control drug release, the combination of this system with site specific carriers can improve the absorption of drugs.

KEY WORDS: CHITOSAN/ IONIC INTERACTION/ MICROPARTICLES/
NANOPARTICLES/ ISOTHERMAL TITRATION CALORIMETRY

181 P. ISBN 974-04-6845-4