

**CONTROLLED-POROSITY OSMOTIC PUMP TABLETS:  
INFLUENCES OF MEMBRANE AND FORMULATION  
VARIABLES ON DRUG RELEASE IN  
*IN VITRO* AND *IN VIVO***

**SIRACHA TUNTIKULWATTANA**

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT  
OF THE REQUIREMENTS FOR  
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY  
(PHARMACEUTICS)  
FACULTY OF GRADUATE STUDIES  
MAHIDOL UNIVERSITY  
2007**

**COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

**CONTROLLED-POROSITY OSMOTIC PUMP TABLETS: INFLUENCES OF MEMBRANE AND FORMULATION VARIABLES ON DRUG RELEASE IN *IN VITRO* AND *IN VIVO***

SIRACHA TUNTIKULWATTANA 4336417 PYPT/D

Ph.D. (PHARMACEUTICS)

THESIS ADVISORS: NUTTANAN SINCHAIPANID, Ph.D., AMPOL MITREVEJ, Ph.D., DESMOND B. WILLIAMS, Ph.D., TEERAKIAT KERDCHAROEN, Ph.D.

**ABSTRACT**

The aims of this study were to prepare alternative hydrogels of chitosan-polyacrylic acid:hydroxypropyl methylcellulose (CS-PAA:HPMC) and to use them as osmogents for the development of propranolol controlled-porosity osmotic pump tablets (CPOP). A response surface methodology was employed in order to determine the optimum membrane compositions on the *in vitro* release conforming to the criteria of USP 28. The micro/nanoporous CPOPs fabricated with cellulose acetate (CA) coating containing PVP K30 or PVP K90 as pore formers released the drug up to 70% by a zero-order kinetic over a prolonged period of time regardless of environmental conditions. The drug release was dependent on the molecular weight of PVP, PVP content and membrane weight increase. Only PVP K30 provided the desired release profile for both 12 and 24 h. The alternative hydrogels of CS-PAA:HPMC were prepared in order to be used as osmogents. The molecular weight of CS and the ratios of CS-PAA and HPMC influenced the swelling behaviors of the hydrogels. The CS-PAA:HPMC at the proportion of 1-1:1 was selected for the development of CPOPs with the CA coating containing 60% PVP K30 as a pore former and 10% PEG 400 as a plasticizer. The *in vitro* drug releases achieved the zero-order kinetics and the *in vivo* absorption profiles of the drug were prolonged. The pharmacokinetics of propranolol CPOPs were evaluated in pigs using a 3-way crossover study design in order to explore the relationship between *in vitro* dissolution and *in vivo* absorption. The results of the present study have demonstrated that the bilayered CPOP containing 20 mg of CS-PAA:HPMC at 8% coating level provided the *in vitro* releases more than 10% and 37% at 1 h and 3 h, respectively, and revealed comparable *in vivo* availability of propranolol in pigs, comparing with commercial immediate-release tablets. In conclusion, CPOPs with ternary mixtures of CS-PAA:HPMC as osmogents are feasible for controlling the drug release both *in vitro* and *in vivo* conditions. The results could provide useful information for the development of CPOPs for industrial purposes in particular.

**KEY WORDS:** CONTROLLED-POROSITY OSMOTIC PUMP / PVP / CHITOSAN / POLYACRYLIC ACID / PIG

246 P.

ยาเม็ดคอสโมติกปั๊มชนิดควบคุมรูพรุน: อิทธิพลของตัวแปรเมมเบรนและสูตรตำรับต่อการปลดปล่อยยาในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง

(CONTROLLED-POROSITY OSMOTIC PUMP TABLETS: INFLUENCES OF MEMBRANE AND FORMULATION VARIABLES ON DRUG RELEASE IN *IN VITRO* AND *IN VIVO*)

สิริชา ตันติกุลวัฒนา 4336417 PYPT/D

ปร.ค. (เภสัชการ)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: ญัฐนันท์ สิ้นชัยพานิช, Ph.D., อ่ำพล ไมตรีเวช, Ph.D., DESMOND B. WILLIAMS, Ph.D., วีรเกียรติ์ เกิดเจริญ, Ph.D.

### บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเตรียมไฮโดรเจลไคโตแซน-กรดโพลีอะไครลิกและไฮโดรซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส (CS-PAA:HPMC) และใช้ไฮโดรเจลที่เตรียมได้เป็นสารโพลิเมอร์ก่อแรงดันในการพัฒนายาเม็ดคอสโมติกปั๊มชนิดควบคุมรูพรุนควบคุมการปลดปล่อยยาโปรปรานอลอล ยาเม็ดคอสโมติกปั๊มเคลือบด้วยเมมเบรนเซลลูโลสอะซิเตทซึ่งประกอบด้วยพีวีพีเค 30 และพีวีพีเค 90 เป็นสารก่อรู การทดลองใช้ response surface methodology เพื่อหาส่วนประกอบของเมมเบรนที่เหมาะสมต่อการปลดปล่อยยาตามข้อกำหนดทางเภสัชกรรม การปลดปล่อยยาจนถึงปริมาณร้อยละ 70 เป็นไปตามจลนศาสตร์อันดับศูนย์โดยไม่ขึ้นกับสภาวะแวดล้อม ปัจจัยที่มีผลต่อการปลดปล่อยยาได้แก่ น้ำหนักโมเลกุลและปริมาณของพีวีพี และปริมาณในการเคลือบเมมเบรน พบว่า ยาเม็ดที่เมมเบรนประกอบด้วยพีวีพีเค 30 เท่านั้นที่สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาตามข้อกำหนดในระยะเวลา 12 และ 24 ชั่วโมง จากการศึกษารองตัวของไฮโดรเจล พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการพองตัวได้แก่ น้ำหนักโมเลกุลของไคโตแซน อัตราส่วนของไคโตแซนและกรดโพลีอะไครลิก และอัตราส่วนของไฮโดรซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส เมื่อนำยาเม็ดคอสโมติกปั๊มชนิดควบคุมรูพรุนที่พัฒนาขึ้นไปทำการศึกษารองตัวของยาในสัตว์ทดลอง โดยใช้ 3-way crossover study design เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของการปลดปล่อยยาในหลอดทดลองและการดูดซึมในสัตว์ทดลอง พบว่า ยาเม็ดคอสโมติกปั๊มในรูปแบบยาเม็ดสองชั้นที่ประกอบด้วยไฮโดรเจล CS-PAA:HPMC ในอัตราส่วน 1-1:1 ปริมาณ 20 มก. เคลือบด้วยเมมเบรนเซลลูโลสอะซิเตทที่ประกอบด้วย พีวีพีเค 30 ปริมาณร้อยละ 60 เป็นสารก่อรูและพีอีจี 400 ปริมาณร้อยละ 10 เป็นพลาสติกไซเซอร์ เคลือบด้วยปริมาณน้ำหนักของเมมเบรนเพิ่มขึ้น ร้อยละ 8 มีค่าชีวประสิทธิผลสัมพัทธ์เทียบเท่ากับยาเม็ดโปรปรานอลอลชนิดปลดปล่อยทันทีที่มีขายในท้องตลาด ผลการศึกษาแสดงในเห็นว่าไฮโดรเจล CS-PAA:HPMC มีคุณสมบัติเหมาะสมในการนำมาใช้เป็นสารโพลิเมอร์ก่อแรงดันในยาเม็ดคอสโมติกปั๊มชนิดควบคุมรูพรุนเพื่อควบคุมการปลดปล่อยยาทั้งในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง