

**USE OF CHITOSAN - POLYACRYLIC ACID INTERPOLYMER
COMPLEX AS A POLYMERIC OSMOTIC AGENT FOR
DEVELOPMENT OF PUSH-PULL OSMOTICALLY
CONTROLLED RELEASE TABLETS**

WICHAN KETJINDA

**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

Copyright by Mahidol University

USE OF CHITOSAN - POLYACRYLIC ACID INTERPOLYMER COMPLEX AS A POLYMERIC OSMOTIC AGENT FOR DEVELOPMENT OF PUSH-PULL OSMOTICALLY CONTROLLED RELEASE TABLETS

WICHAN KETJINDA 4538041 PYPT/D

Ph.D. (PHARMACEUTICS)

THESIS ADVISORS: AMPOL MITREVEJ, Ph.D., NUTTANAN SINCHAIPANID, Ph.D., HANS LEUENBERGER, Ph.D., PICHET LIMSUWAN, Ph.D.,

ABSTRACT

The aims of this study were to prepare chitosan-polyacrylic acid interpolymer complex and to use it as a polymeric osmotic agent for push-pull osmotically controlled release tablets of a model drug, felodipine. The interpolymer complex of chitosan (CS) and polyacrylic acid (PAA) was prepared with different ratios of CS to PAA and molecular weight (MW) of CS. The CS-PAA complex obtained was characterized and evaluated for swelling characteristics. The results showed that both polymer ratios and MW of CS affected the swelling property of the complex. To prepare the push-pull osmotically controlled release tablets (PPOT), the bilayered tablets with the drug and polymer layer were prepared as cores by double compression method. The drug layer contained felodipine, polyethylene oxide (PEO) and the polymer layer contained CS-PAA complex. The cores were coated with 3% w/v cellulose acetate in acetone. The coated tablets were drilled by CO₂ laser equipment to obtain the drug delivery orifice with a diameter of about 0.5 mm. The effects of the ratios of CS to PAA, type of plasticizers, tablet weight, and compression forces on release characteristics were investigated. The drug release from PPOT exhibited zero-order kinetics and could be prolonged up to 12 or 24 h with regard to polyethylene glycol 400 (PEG 400) or dibutyl sebacate (DBS), used as plasticizer, respectively. With DBS, the increase in tablet weight resulted in the decrease of drug release rate. The compression force had no effect on drug release of PPOT. A response surface methodology was employed to determine the optimum formulation of PPOT to achieve the desired drug release. The optimized composition of the PPOT was 50 mg of PEO, 15 mg of CS-PAA complex, 10 mg of KCl, 15% w/w of PEG 400, and 12% coating weight gain. The optimized formulation exhibited drug release conforming to the criterion of USP 28 for felodipine extended release tablets. The mathematic model related to extrusion rate and erosion rate for describing the drug release mechanism showed a good correlation between predicted and observed value.

KEY WORDS: CHITOSAN / POLYACRYLIC ACID / PUSH-PULL OSMOTIC PUMP / CHITOSAN-POLYACRYLIC ACID COMPLEX

250 pp.

การใช้สารประกอบเชิงซ้อนระหว่างโพลิเมอร์ของไคโตซานและโพลิอะคริลิกเอซิดเป็น
สารก่อแรงดันออสโมติกสำหรับการพัฒนายาเม็ดคอสโมติกบีบชนิดดึง-ดัน

(USE OF CHITOSAN - POLYACRYLIC ACID INTERPOLYMER COMPLEX AS A
POLYMERIC OSMOTIC AGENT FOR DEVELOPMENT OF PUSH-PULL OSMOTICALLY
CONTROLLED RELEASE TABLETS)

วิชาญ เกตุจินดา 4538041 PYPT/D

ปร.ค. (เภสัชการ)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: อ่ำพล ไมตรีเวช, Ph.D. (Pharmaceutics), Hans Leuenberger,
Ph.D., ณัฐนันท์ สีนชัยพานิช, ปร.ค. (เภสัชอุตสาหกรรม), พิเชษฐ ลิ้มสุวรรณ, Ph.D.

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเตรียมสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างโพลิเมอร์ของไคโตซานและโพลิอะคริลิกเอซิดเป็นสารก่อแรงดันออสโมติก สำหรับยาเม็ดคอสโมติกบีบชนิดดึง-ดันโดยใช้ฟีโลไคป็นเป็นยาต้นแบบ เตรียมสารประกอบเชิงซ้อนให้มี อัตราส่วนระหว่างไคโตซานและโพลิอะคริลิกเอซิด รวมทั้งน้ำหนักโมเลกุลของไคโตซานที่แตกต่างกัน การประเมินผลการการพองตัวของสารประกอบเชิงซ้อนที่ได้พบว่า อัตราส่วนของโพลิเมอร์ทั้งสองและน้ำหนักโมเลกุลของไคโตซานมีผลต่อการพองตัว เตรียมยาเม็ดคอสโมติกบีบชนิดดึง-ดันโดยวิธีตอกสองครั้ง ทำให้ได้ยาเม็ดสองชั้นที่มีชั้นยาประกอบด้วย ฟีโลไคป็น โพลิเอทิลีนออกไซด์ และชั้นโพลิเมอร์ประกอบด้วย สารประกอบเชิงซ้อนของไคโตซานและโพลิอะคริลิกเอซิด เคลือบยาเม็ดแกนด้วยเซลลูโลสอะซิเตทฟิล์มและเจาะรูขนาด 0.5 มม. ด้วยคาร์บอนไดออกไซด์เลเซอร์ ผลการทดสอบการละลายของยาเม็ดคอสโมติกบีบพบว่า มีจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยยาแบบอันดับศูนย์ และสามารถห้วงเหนี่ยวการปลดปล่อยยาได้นานถึง 12 หรือ 24 ชม.เมื่อใช้โพลิเอทิลีนไกลคอลและไดบิวทิลเซบาเคตเป็นพลาสติกไซเซอร์ตามลำดับ ผลของแรงตอกพบว่าแรงตอกไม่มีผลต่อการปลดปล่อยยา ในกรณีของไดบิวทิลเซบาเคต การเพิ่มน้ำหนักของยาเม็ด มีผลทำให้อัตราการปลดปล่อยยาลดลง การศึกษาหาค่าที่เหมาะสมของปัจจัยต่างๆในการตั้งสูตรตำรับเพื่อให้ได้การปลดปล่อยยาที่ต้องการพบว่าสูตรตำรับซึ่งประกอบด้วย โพลิเอทิลีนออกไซด์ 50 มก. สารประกอบเชิงซ้อนของไคโตซานและโพลิอะคริลิกเอซิด 15 มก. โปตัสเซียมคลอไรด์ 10 มก. โพลิเอทิลีนไกลคอล ร้อยละ 15 ของน้ำหนักสารเคลือบ และเคลือบยาเม็ดให้มีน้ำหนักเพิ่มขึ้นร้อยละ 12 สามารถให้การปลดปล่อยยาเป็นไปตามข้อกำหนดของ USP28 สำหรับยาเม็ดออกฤทธิ์นานของฟีโลคิป็น กลไกการปลดปล่อยยาของยาเม็ดคอสโมติกบีบชนิดดึง-ดัน สามารถอธิบายได้สอดคล้องเป็นอย่างดีกับสมการคณิตศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับอัตราการปลดปล่อยยาออก และอัตราการกร่อนละลาย