

การประเมินคุณสมบัติของเกลือไคโตแซนที่เตรียมโดยวิธีพ่นแห้งเพื่อใช้เป็นสารยึดเกาะชนิดใหม่
สำหรับยาเม็ดออกฤทธิ์นาน

EVALUATION OF SPRAY-DRIED CHITOSAN SALTS AS NOVEL BINDERS FOR SUSTAINED RELEASE TABLETS

จุไรรัตน์ นันทานิช^{1*} มานี เหลืองชนะอนันต์¹ พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์¹ สนทยา ลิ้มมัทวาริทธิ์¹ เพ็ญศรี
เนื่องสิขกาเพียร¹และสาธิต พุทธิพิพัฒน์ขจร²

J. Nunthanid¹, M. Luangtana-anan¹, P. Sriamornsak¹, S. Limmatvapirat¹, P.
Nuengsigkapan¹,
S. Puttipipatkachorn²

¹Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchan Palace, Nakorn Pathom,
73000, Thailand, Tel. 66-34-255800, Fax. 66-34-255801, email:

jurairat@email.su.ac.th

²Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Sri-Ayudhya Rd., Rajadhevi, Bangkok,
10400, Thailand

บทคัดย่อ

เพื่อพัฒนาไคโตแซนจากแหล่งผลิตในประเทศไทยในรูปเกลือไคโตแซนอะซิเตต (SCTA) และ
ไฮโดรคลอไรด์ (SCTH) เป็นสารยึดเกาะชนิดใหม่สำหรับยาเม็ดออกฤทธิ์นาน โดยทำการพ่นแห้ง
สารละลายไคโตแซน (น้ำหนักโมเลกุล 814 kDa, 88 %DD) ในกรดอะซิติกและไฮโดรคลอริกที่
อัตราส่วน 1:2 และ 1:0.8 ตามลำดับ จากนั้นประเมินคุณสมบัติเคมีฟิสิกส์และไมโครเมอริติกของ
เกลือทั้งสองพบว่ามือนุภาครูปทรงกลมผิวไม่เรียบ มีขนาดเล็กกว่า 75 μm โดย SCTA อยู่ในรูป
อสัณฐาน ส่วน SCTH อยู่ในรูปกึ่งรูปผลึก ผลของ FTIR และ solid-state ^{13}C NMR spectra
แสดงโครงสร้างโมเลกุลของเกลือทั้งสองในรูปเกลืออะซิเตตและไฮโดรคลอไรด์ และมีคุณสมบัติ
การไหลที่ไม่ดี อย่างไรก็ตามแกรนูลและยาเม็ดที่โอฟิลลินที่ใช้เกลือทั้งสองเป็นสารยึดเกาะมีคุณสมบัติการไหล ความแข็ง และความกร่อนใกล้เคียงกับแกรนูลและยาเม็ดที่เตรียมโดยใช้ polyvinyl
pyrrolidone (PVP K30) ยาเม็ดที่ใช้เกลือทั้งสองปลดปล่อยยาประมาณร้อยละ 100 ภายใน 24 ชั่วโมง
สรุปว่าเกลือทั้งสองสามารถใช้เป็นสารยึดเกาะในยาเม็ดเพื่อควบคุมการปลดปล่อยยาให้เป็น
แบบออกฤทธิ์นาน

Abstract: This research aims to evaluate the potential of spray-dried chitosan acetate (SCTA) and hydrochloride (SCTH) as novel tablet binders. Chitosan (MW 814 kDa, 88 %DD) obtained from source available in Thailand was dissolved in acetic acid and hydrochloric acid at molar ratio 1:2 and 1:0.8, respectively and was further spray-dried to obtain chitosan salts. Physicochemical and micromeritic properties of the salts were evaluated. The salts were spherical particles with rough surface. The particle size distribution mostly was under 75 μm . SCTA was of an amorphous state and SCTH was of semi-crystalline form. FTIR and solid-state ^{13}C NMR spectra exhibited the molecular structure of both salts as acetate and hydrochloride salts.

Flowability of both salts was poor. However, flowability and strength of the granules and friability and hardness of the tablets using theophylline as a model drug and both salts as binders were closed to those using polyvinyl pyrrolidone, PVP K30. The approximate 100%-drug release within 24 h was obtained. It was concluded that the simple incorporation of spray-dried chitosan salts as tablet binders could give rise to controlled drug delivery systems exhibiting sustained release.

Methodology: High viscosity grade of chitosan (MW 814 kDa, 88 %DD) obtained from source available in Thailand was dissolved in acetic acid and hydrochloric acid at molar ratio 1:2 and 1:0.8, respectively. The solution was further spray-dried to obtain chitosan salts. Physicochemical and micromeritic properties of both salts were investigated i.e., morphology, true density, particle size distribution, moisture sorption at various storage humidity; thermal behavior (DSC and TGA thermograms), crystallinity (PXRD patterns), molecular structure (FTIR and solid-state ^{13}C NMR spectroscopy) and flowability using angle of repose, Hausner ratio and Carr's index. Theophylline granules were prepared using lactose monohydrate as a diluent and both salts as binders at concentrations of 1, 2, 3% dry weight. Flowability and strength of granules were also investigated in comparison with those of the granules prepared by using a PVP K30, 2% dry weight. The granules were compressed into tablets using a hydraulic press at a fixed compression force. Tablet friability, hardness, thickness, disintegration and dissolution in distilled water were also evaluated.

Results, discussion and conclusion: SEM photomicrograph of SCTA and SCTH exhibited the spherical particles with rather rough surface and particle size of under 75 μm . The true density was 1.48-1.58 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$. DSC thermograms of both salts showed broad endothermic peaks attributed to maximum water loss at 40-125 $^{\circ}\text{C}$ and degradation peaks at around 212-230 $^{\circ}\text{C}$. PXRD patterns of both salts indicated that SCTA was an amorphous solid and SCTH was of a semi-crystalline state. FTIR spectrum of SCTA exhibited a strong asymmetric and a weak symmetric carboxylate anion stretching in the range of 1550-1600 cm^{-1} and near 1400 cm^{-1} , respectively indicating an acetate functionality. The resonances assigned to CH_3 carbon at 24 ppm and carbonyl carbon representing acetate functionality at 180 ppm were observed in the ^{13}C -NMR spectrum of SCTA. FTIR spectrum of SCTH showed an asymmetrical and a symmetrical NH^{+3} bending at 1633 cm^{-1} and 1519 cm^{-1} , respectively. The peaks were associated with a hydrochloride salt of amino acid. Angle of repose, Hausner ratio, and Carr's index of both salts indicated that they possessed poor flowability. Theophylline granules using both salts as binders at all concentrations performed a good flowability and the granule strength was closed to that of the granules using PVP K30 as binder. Friability and hardness of theophylline tablets using both salts as binders, especially at high concentrations, were closed to those of the tablets using PVP K30 as a binder. The disintegration time all tablets using both salts was more than 3 h whereas that of the tablets using PVP K30 was around 3 min. The release of theophylline from the tablets using both salts at concentrations of 3% dry weight was about 100% within 24 h (Figure 1). It was concluded that the simple incorporation of both salts as tablet binders could give rise to controlled drug delivery systems exhibiting sustained drug release.

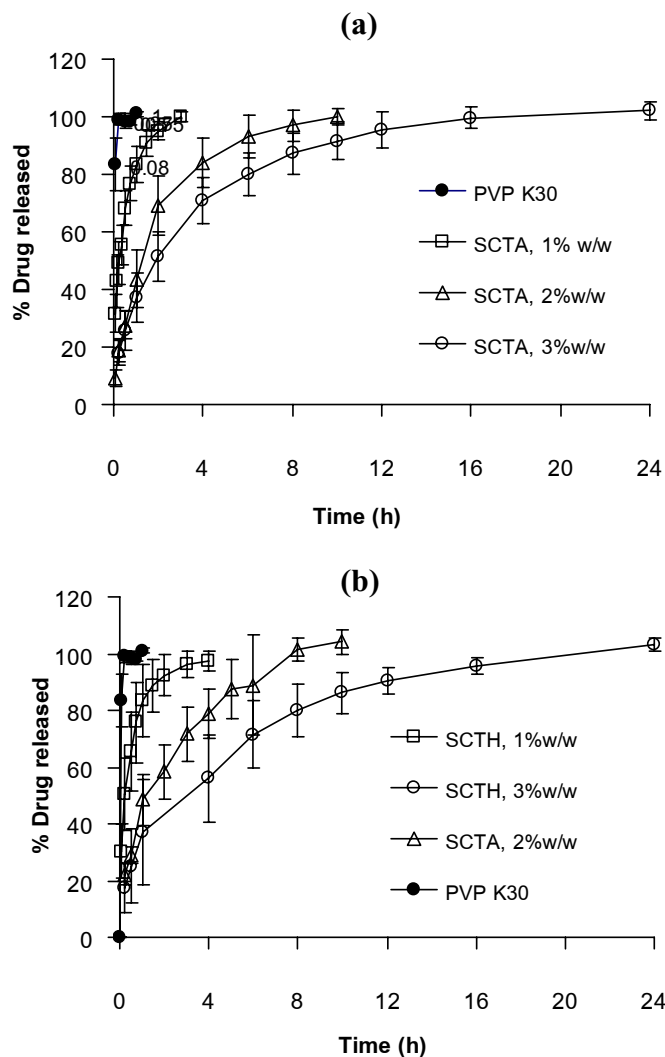


Figure 1. Drug release profiles of theophylline in distilled water from the tablets using (a) SCTA and (b) SCTH as binders at 1, 2 and 3% w/w in comparison with those using PVP K30, 2% w/w (n=6).

Acknowledgement: Financial support by Thailand Research Fund (TRG 4580038) is gratefully acknowledged.

References:

- [1] Singla A.K., Chawla M. *J. Pharm. Pharmacol.* 2001, 53, 1047-1067.
- [2] Kumar M.N.V. Ravi. *Reactive & Functional Polymers.* 2000, 46, 1-27.
- [3] Shahidi F., Arachchi J.K.V., Jeon Y-J. *Trends in Food Science & Technology.* 1999, 10, 37-51.

Keywords: chitosan acetate, chitosan hydrochloride, spray drying, tablet binder, sustained release