คุณสมบัติของเจลโพลีแซคคาไรด์จากเปลือกผลทุเรียนในการใช้เตรียมฟิล์มปิดผิวเยื่อเมือก

นางสาว ธณพร เตชทวีไพศาล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาชีวเวชเคมี ภาควิชาชีวเคมี
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2546

ISBN 974-17-5438-8

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

PROPERTY OF POLYSACCHARIDE GEL FROM DURIAN FRUIT-HULLS AS A MUCOADHESIVE FILM

Miss Tanaporn Tachatawepisarn

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Biomedicinal Chemistry
Department of Biochemistry
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University
Academic Year 2003

ISBN 974-17-5438-8

Thesis Title	Property of Polysaccharide Gel from Durian Fruit-Hulls as a Mucoadhesive Film
By	Miss Tanaporn Tachatawepisarn
Field of Study	Biomedicinal chemistry
Thesis Advisor	Associate Professor Sunanta Pongsamart, Ph.D.
Thesis Co-advisor	Assistant Professor Panida Vayumhasuwan, Ph.D.

Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master 's Degree

..... Dean of the Faculty of Pharmaceutical Sciences
(Associate Professor Boonyoung Tantisira, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

..... Chairman
(Associate Professor Nijsiri Ruangrungsi, Ph.D.)

..... Thesis Advisor
(Associate Professor Sunanta Pongsamart, Ph.D.)

..... Thesis Co-advisor
(Assistant Professor Panida Vayumhasuwan, Ph.D.)

..... Member
(Associate Professor Sukanya Jesadanont, Ph.D.)

..... Member
(Narueporn Sutanthavibul, Ph.D.)

ธณพร เตชทวีไพศาล : คุณสมบัติของเจลโพลีแซคคาไรด์จากเปลือกผลทุเรียนในการใช้เตรียมฟิล์มปิดผิวเยื่อเมือก (PROPERTY OF POLYSACCHARIDE GEL FROM DURIAN FRUIT-HULLS AS A MUCOADHESIVE FILM) อาจารย์ที่ปรึกษา : รศ.ดร. สุนันท์ พงษ์สามารถ, อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม : ผศ.ดร.พนิดา วยัมหสุวรรณ, 94 หน้า. ISBN 974-17-5438-8.

สารโพลีแซคคาไรด์เจลสกัดจากเปลือกแห้งของผลทุเรียนมีคุณสมบัติในการเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มได้ วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้เพื่อ เตรียมฟิล์มจากโพลีแซคคาไรด์เจลที่มีตัวยาสำคัญ ได้แก่ ไทรแอมซิโนโลน อะเซโทไนด์ และไมโคนาโซล ไนเทรต สำหรับแปะเยื่อเมือกในช่องปาก แผ่นฟิล์มเตรียมโดยวิธี casting/solvent evaporation การศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของแผ่นฟิล์มโพลีแซคคาไรด์เจลที่ไม่เติมพลาสติไซเซอร์/สารก่อฟิล์มร่วม และแผ่นฟิล์มโพลีแซคคาไรด์เจลที่เติมพลาสติไซเซอร์/สารก่อฟิล์มร่วมชนิดและปริมาณต่างๆ ได้แก่ ซอร์บิทอล โพลีเอททีลีนไกลคอล 400 โพลีเอททีลีนไกลคอล 6000 และไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส ตามลำดับ พบว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมได้มีลักษณะบาง ใส สีน้ำตาลอ่อนอมส้ม การทดสอบคุณสมบัติเชิงกลของแผ่นฟิล์มโพลีแซคคาไรด์เจลที่เติมและไม่เติมพลาสติไซเซอร์/สารก่อฟิล์มร่วม พบว่า แผ่นฟิล์มโพลีแซคคาไรด์เจลที่เติมพลาสติไซเซอร์มีความอ่อนตัว เหนียว และยืดหยุ่น น่าพอใจกว่าแผ่นฟิล์มโพลีแซคคาไรด์เจลที่ไม่เติมพลาสติไซเซอร์ แผ่นฟิล์มที่มีไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเป็นสารก่อฟิล์มร่วม ไม่ใส สีน้ำตาลอ่อน และไม่ยืดหยุ่น แผ่นฟิล์มที่มีซอร์บิทอล 30 เปอร์เซ็นต์ของน้ำหนักผงแห้งโพลีแซคคาไรด์เจลเป็นพลาสติไซเซอร์มีลักษณะน่าพอใจที่สุด จากการเปรียบเทียบอินฟราเรดสเปคตรัมของฟิล์มจากโพลีแซคคาไรด์ที่มีตัวยาสำคัญ และแผ่นฟิล์มที่ไม่มีตัวยา พบว่าไม่มีการทำปฏิกิริยาให้เกิดเป็นสารใหม่ขึ้นในแผ่นฟิล์ม การศึกษาลักษณะการปลดปล่อยยาจากแผ่นฟิล์มโพลีแซคคาไรด์เจลนอกกายผ่านเมมเบรนเซลลูโลสอะซิเทต พบว่า ไทรแอมซิโนโลน อะเซโทไนด์ ถูกปลดปล่อยได้เร็วกว่าไมโคนาโซล ไนเทรต การศึกษาการยึดติดของแผ่นฟิล์มโพลีแซคคาไรด์เจลบนเยื่อบุช่องปากของอาสาสมัคร จำนวน 32 คน ใช้แผ่นฟิล์ม3ชั้นที่มีไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเป็นแผ่นฟิล์มชั้นนอก (backing layer) ผลการศึกษาพบว่า แผ่นฟิล์มมีการยึดติดกับเยื่อบุช่องปากได้ดีมาก ใช้ง่าย และเหลือสิ่งตกค้างภายในช่องปากเพียงเล็กน้อย จากผลการศึกษาแนะนำว่าแผ่นฟิล์มโพลีแซคคาไรด์เจลมีการยึดติดกับเยื่อบุในช่องปากได้ดี สามารถเตรียมเป็นแผ่นฟิล์มที่มีหรือไม่มีตัวยาได้ สามารถนำมาใช้เป็นทางเลือกใหม่ของการนำส่งยาผ่านเยื่อบุในช่องปาก

ภาควิชา.....ชีวเคมี..... ลายมือชื่อนิสิต.....ธณพร เตชทวีไพศาล.....

สาขาวิชา.....ชีวเวชเคมี..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ปีการศึกษา.....2546..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4476577933 : MAJOR BIOMEDICINAL CHEMISTRY
KEY WORD : *Durio zibethinus* L. / DURIAN / POLYSACCHARIDE GEL / FILM
TANAPORN TACHATAWEPISARN : PROPERTY OF POLYSACCHARIDE GEL FROM DURIAN FRUIT-HULLS AS A MUCOADHESIVE FILM. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. SUNANTA PONGSAMART, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR : ASST. PROF. PANIDA VAYUMHASUWAN, Ph.D., 94 pp. ISBN 974-17-5438-8.

Polysaccharide gel (PG) extracted from dried fruit-hulls of durian had some properties of a film forming agent. The purpose of this study was to prepare mucoadhesive films from polysaccharide gel for oral mucosal administration. Mucoadhesive films without drug and with drugs such as triamcinolone acetonide and miconazole nitrate were formulated. The PG films were prepared by a casting/solvent evaporation method. The physical properties of PG film without plasticizer/co-film forming agent and PG film with different types and concentrations of plasticizer/co-film forming agent such as sorbitol, PEG 400, PEG 6000 and HPMC were evaluated. The PG films were pale brown, transparent and thin. The mechanical properties of PG films with and without plasticizers/co-film forming agent were investigated. The results showed that PG film with plasticizer was softer, tougher and more flexible than those without plasticizer. However, the film containing HPMC as the co-film forming agent was pale brown and not flexible. The PG film formulations containing sorbitol 30% w/w based on PG weight provided the most satisfactory film product in this study. The IR spectrum of Triamcinolone-PG film and Miconazole-PG film compared to that of PG film base demonstrated no peak of new products. The in vitro release profile of drug from PG films through cellulose acetate membrane was evaluated. The film preparation of triamcinolone acetonide showed more rapid released of drug than that of miconazole nitrate PG film. The mucoadhesive properties of PG films were also studied in 32 volunteers using 3-layer film with HPMC as a backing layer. The results showed that the PG film had a very good mucoadhesive property. The volunteers reported that it was easy to use, provided comfortable feeling and left only a few residue. The results suggest that PG mucoadhesive film can be formulated with and without drugs that can be used as an alternative dosage form for oral mucosal administration.

Department.....Biochemistry..... Student's signature.....Tanaporn Tachatawepisarn.....
Field of study...Biomedicinal Chemistry... Advisor's signature.....Sunanta Pongsamart.....
Academic year.....2003..... Co-advisor's signature.....Panida Vayumhasuwan.....

ACKNOWLEDGEMENTS

I wish to express my sincere gratitude and appreciation to my thesis advisor, Associate Professor Dr. Sunanta Pongsamart for her invaluable advice, guidance and encouragement throughout this study. Her patience and kindness are also deeply appreciated.

I wish to express my grateful thank to my thesis co-advisor, Assistant Professor Dr. Panida Vayumhasuwan of the Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University for her valuable advice and encouragement.

I also wish express deep appreciation to all members of the thesis committee for their suggestions and comments.

Thanks are also due to Chulalongkorn University and the Ministry of University Affairs for granting partial financial support to fulfill this study.

I would like to thank the Scientific and Technological Research Equipment Center, Chulalongkorn University for providing equipments and services.

I would like to thank my friends and all staff members of Department of Biochemistry and other person whose names have not been mentioned here for their assistance and encouragement.

Finally, I would like to express my infinite thanks and deepest gratitude to my parent for their care, understanding, supporting and encouragement.

CONTENTS

	Page
ABSTRACT (Thai).....	iv
ABSTRACT (English).....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	viii
LIST OF FIGURES.....	ix
LIST OF ABBREVIATIONS.....	xi
CHAPTER	
I. GENERAL BACKGROUND.....	1
II. MATERIALS AND METHODS.....	32
III. RESULTS.....	43
IV. DISCUSSION AND CONCLUSIONS.....	66
REFERENCES.....	71
APPENDICES.....	79
VITA.....	94

LIST OF TABLES

Table		Page
1.	Qualitative description of polymer and it's stress-strain characteristics	28
2.	Physical characteristics of the film preparation of PG film and PG film base using different types and concentration of plasticizer.....	49
3.	Physical characteristics of the film preparation of HPMC film and PG film with semisynthetic polymer.....	50
4.	Physical characteristics of the film preparation of PG film with drug triamcinolone acetonide and miconazole nitrate.....	51
5.	Tensile properties of PG films; data expressed as means and SD in parentheses; n=5.....	53

LIST OF FIGURES

Figure		Page
1.	Schematic representation of mucus	6
2.	Crosslinked structure of mucus network	6
3.	Chain interpenetration during bioadhesion of polymer (A) with mucus(B)	8
4.	The interaction between mucus layers and hydrogels	11
5.	Apparent volume of equilibrium swelling of polycarbophil at various pH	14
6.	Effect of pH on in vitro bioadhesion of polycarbophil to rabbit stomach tissue	14
7.	Bioadhesive device (Deasy and O'Neill, 1989)	23
8.	Characteristic of polymer properties in stress-strain curves	29
9.	Schematic diagram of the diffusion cell apparatus for the in vitro release and penetration studies	40
10.	Polysaccharide gel (PG) powder product from dried fruit-hulls of durian	44
11.	The effect of pH solution on the viscosity of 2% w/w PG	45
12.	Polysaccharide gel (PG) film prepared by a casting/solvent evaporating technique	47
13.	The 3 layer film product of polysaccharide gel (PG)	48
14.	Young's modulus of PG films in each preparation formula. Each bar represents means ± SD	54
15.	Stress at break of PG films in each preparation formula. Each bar represents means ± SD	55
16.	Percent strain at break of PG films in each preparation formula. Each bar represents means ± SD	56
17.	Toughness of PG films in each preparation formula. Each bar represents means ± SD	57
18.	IR spectra of (A) PG film base; (B) 1TPG film; (C) Triamcinolone acetonide	59
19.	IR spectra of (A) PG film base; (B) 1MPG film; (C) Miconazole nitrate	59
20.	The moisture sorption of film preparations of S30PG and 3S30PG film comparison with HPMC film	61

LIST OF FIGURES (Cont.)

Figure **Page**

21. Permeation profiles of Triamcinolone acetonide (TA) released through a cellulose acetate membrane of Triamcinolone-PG film (○), compared to PG film base as a control (□), n=3..... 62
22. Permeation profiles of Miconazole nitrate (MN) released through a cellulose acetate membrane of Miconazole-PG film (○), compared to PG film base as a control (□), n=3..... 63
23. Summary of consumer test for the acceptance of PG film base product due to questionnaire in a group of 32 volunteers..... 65

LIST OF ABBREVIATIONS

°C	degree Celsius
cm	centimetre (s)
cm^2	squared centimetre (s)
cps	centipoises
e.g.	example gratia, for example
et al.	Et alii, and Others
g	gram (s)
HCl	hydrochloric acid
HPLC	high performance liquid chromatography
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose
hr	hour (s)
KBr	potassium bromide
kg	kilogram (s)
mg	milligram (s)
min.	minute (s)
ml	millilitre (s)
mm	millimetre (s)
mm^2	squared millimetre (s)
MN	Miconazole nitrate
Mpa	megapascal (s)
N	Newton (s)
nm	nanometre (s)
PEG	polyethylene glycol
PG	polysaccharide gel
pH	the negative logarithm of hydrogen ion concentration
RH	relative humidity
rpm	revolution per minute
S	sorbitol
SD	standard deviation

TA	Triamcinolone acetonide
UV	ultraviolet
µg	microgram (s)
µl	microlitre (s)
w/v	weight by volume
w/w	weight by weight