| | |
|---|---|
| **Thesis Title** | Development of Water Soluble Chitosan Derivatives for Application in Triamcinolone Micro/Nano Particle Film |
| **Author** | Pol. Capt. Siriwat Tungtong |
| **Degree** | Master of Science (Pharmaceutical Sciences) |

**Thesis Advisory Committee**

| | |
|---|---|
| Asst. Prof. Dr. Songwut Yotsawimonwat | Advisor |
| Dr. Sombat Chowwanapoonpohn | Co-advisor |
| Assoc. Prof. Dr. Siriporn Okonogi | Co-advisor |
| Asst. Prof. Dr. Weerachai Phutdhawong | Co-advisor |

## ABSTRACT

The objective of the present study was to prepare and characterize water soluble chitosan (CS) derivatives and investigate their application as a film forming agent for triamcinolone acetonide (TAA) nano/micro particles. The carboxymethyl group was introduced to prepare *O*-carboxymethyl chitosan (*O*-CMC) and *N*, *O*-carboxymethyl chitosan (*N*, *O*-CMC). *N*-[(2-hydroxy-3-trimethylammonium) propyl] chitosan chloride (HTPC) was prepared by reacting glycidyl trimethylammonium chloride with CS, and the carboxymethyl derivative of HTPC (*O*-CM-HTPC) was prepared. The chemical structures of CS derivatives were characterized by Fourier transform infrared (FTIR) and proton nuclear magnetic resonance ($^{1}$H-NMR). The color of CS derivatives was more whitish than CS, and all CS derivatives showed high water solubility over a wide range of pH. *O*-CMC and *N*, *O*-CMC showed a newtonian property at acidic condition but a pseudoplastic property and thixotropic hysteresis loop at neutral and alkali conditions. The films prepared from CS and water soluble CS were clear and flexible and the film thickness was consistent. The

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

mucoadhesive property of CS was enhanced by the chemical derivatizations. The preparation of TAA micro/nano particles was accomplished by high pressure homogemization technique. The average particle size was 242.7 ± 75.0 nm and the polydispersity index was 0.412 ± 0.11. The film characteristics after incorporation of TAA micro/nano particles were not different from those of the neat films. The releases of TAA from films prepared from water soluble CS derivatives were more prolonged than CS films and the release behaviors varied depending on the types of derivatization. It was likely that the release of TAA from *O*-CM-HTPC films was dependent on $DS_{HTP}$ but was not dependent on $DS_{CM}$. All water soluble CS derivatives produced in this study were found to be the promising candidates as a film forming agent for TAA over CS as they exhibited better mucoadhesive property and higher performance in prolonged release of TAA from the films.

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

| | |
|---|---|
| **ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์** | การพัฒนาอนุพันธ์ไคโตซานที่ละลายน้ำเพื่อประยุกต์ในแผ่นฟิล์มไทรแอมซิโนโลนอนุภาคขนาดไมโคร/นาโน |
| **ผู้เขียน** | ร้อยตำรวจเอกหญิงสิริวัฒน์ ทั่งทอง |
| **ปริญญา** | วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (วิทยาศาสตร์เภสัชกรรม) |
| **คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์** | ผศ.ดร.ทรงวุฒิ ยศวิมลวัฒน์ อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก<br>ดร.สมบัติ เชาวนพูนผล อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม<br>รศ.ดร.ศิริพร โอโกโนกิ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม<br>รศ.ดร.วีรชัย พุทธวงศ์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม |

## บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษา การเตรียมและคุณลักษณะของอนุพันธ์ไคโตซานที่ละลายน้ำเพื่อประยุกต์ในแผ่นฟิล์มไทรแอมซิโนโลนอะเซโตไนด์อนุภาคขนาดไมโคร/นาโน โอ-คาร์บอกซีเมทิลไคโตซาน (โอ-ซีเอ็มซี) และ เอ็นโอ-คาร์บอกซีเมทิลไคโตซาน (โอ-ซีเอ็มซี) เตรียมโดยการเติมหมู่คาร์บอกซีเมทิล ส่วนเอ็น-[(2-ไฮดรอกซี-3-ไทรเมทิลแอมโมเนียม)โพพิล] ไคโตซาน (เอชทีพีซี) เตรียมโดยการทำปฏิกิริยาระหว่างไคโตซานกับไกลซีดิวไทรเมทิลแอมโมเนียมคลอไรด์ และ โอ-คาร์บอกซีเมทิล-เอ็น-[(2-ไฮดรอกซี-3-ไทรเมทิลแอมโมเนียม)โพพิล]ไคโตซาน (โอ-ซีเอ็ม-เอชทีพีซี) เป็นการเตรียมอนุพันธ์คาร์บอกซีเมทิลของเอชทีพีซี การพิสูจน์เอกลักษณ์ทางเคมีของอนุพันธ์ไคโตซานที่ละลายน้ำ เทคนิคฟูเรียทรานส์ฟอร์ม อินฟราเรด และโปรตอนนิวเคลียร์แมกเนติก เรโซแนนซ์ อนุพันธ์ไคโตซานที่เตรียมได้จะมีสีขาวกว่าไคโตซานปกติ และมีค่าการละลายในช่วงพีเอชกว้าง โอ-ซีเอ็มซี และเอ็นโอ-ซีเอ็มซี แสดงสมบัติการไหลแบบนิวโตเนียนที่สภาวะกรด แต่จะแสดงสมบัติการไหลแบบซูโดพลาสติกและธิโซโทรปีที่สภาวะกลาง และเบส ฟิล์มที่เตรียมจากไคโตซานและอนุพันธ์ไคโตซานที่ละลายน้ำ มีลักษณะใส ยืดหยุ่น และมีความหนาของแผ่นฟิล์มที่สม่ำเสมอกัน สมบัติการยึดติดกับเนื้อเยื่อของแผ่นฟิล์มไคโตซานจะเพิ่มขึ้น เมื่อเตรียมเป็นอนุพันธ์ ไทรแอมซิโนโลนอะเซโตไนด์ขนาดอนุภาคไมโคร/นาโนที่เตรียม

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ขึ้น โดยใช้เทคนิคการทำให้เป็นเนื้อเดียวกันด้วยความความดันสูง มีขนาดอนุภาคเฉลี่ย 242.7 ± 75.0 นาโนเมตร และดัชนีการกระจายตัวเท่ากับ 0.412 ± 0.11 ลักษณะของแผ่นฟิล์มไทรแอมซิโนโลนอะเซโตไนด์ขนาดอนุภาคไมโคร/นาโนไม่แตกต่างจากแผ่นฟิล์มปกติ ผลการศึกษาการปลดปล่อยไทรแอมซิโนโลนอะเซโตไนด์ออกจากแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากอนุพันธ์ไคโตซานที่ละลายน้ำ พบว่า การปลดปล่อยตัวยาจะนานกว่าแผ่นฟิล์มไคโตซาน และพฤติกรรมการปลดปล่อยยาจะแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับประเภทของการเกิดอนุพันธ์ แนวโน้มการปลดปล่อยไทรแอมซิโนโลนอะเซโตไนด์ จากแผ่นฟิล์มโอ-ซีเอ็ม-เอชทีพีซี จะขึ้นอยู่กับระดับการแทนที่ของหมู่(2-ไฮดรอกซี-3-ไทรเมทิลแอมโมเนียม)โพพิล แต่ไม่ได้ขึ้นอยู่กับระดับการแทนที่ของหมู่คาร์บอกซีเมทิล อนุพันธ์ไคโตซานที่ละลายน้ำทั้งหมดที่ได้จากการศึกษานี้ เป็นตัวเลือกที่ดีที่จะนำไปใช้เป็นสารก่อฟิล์มสำหรับไทรแอมซิโนโลนอะเซโตไนด์ ซึ่งมีข้อดีที่เหนือกว่าไคโตซาน คือมีคุณสมบัติการยึดติดกับเนื้อเยื่อที่ดี และสามารถปลดปล่อยไทรแอมซิโนโลนอะเซโตไนด์ออกจากแผ่นฟิล์มได้นานกว่าไคโตซาน

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved