

**Thesis Title** Evaluation of the Use of Chitosan in Ocular Drug Delivery for Vancomycin

**Author** Mrs. Anutra Khangtragool

**Degree** Doctor of Philosophy (Pharmacy)

**Thesis Advisory Committee**

Assoc. Prof. Dr. Phuriwat Leesawat	Chairperson
Prof. Somsanguan Ausayakhun, M.D.	Member
Dr. Robert Molloy	Member

**ABSTRACT**

In this study, the physicochemical properties of chitosan and its stability in solution for potential use as an ocular drug delivery vehicle were studied. The physicochemical properties of the chitosan used were characterized in terms of loss on drying, degree of deacetylation (DD) and viscosity-average molecular weight ( $\bar{M}_v$ ) which were found to be 13.5%, 94%, and  $6.03 \times 10^5$  respectively.

Chitosan solutions of 0.1% and 0.3% w/v concentrations in 1% aqueous L(+)-lactic acid were prepared. Sterilization of the solutions by autoclaving at 121°C at 15 psi pressure for 15 mins resulted in rapid acid-catalysed hydrolytic chain scission of the chitosan which, in turn, resulted in a drastic reduction in solution viscosity. There after, the solutions remained relatively stable during storage at 30 °C and more so at 2-8 °C with only slight decreases in viscosity over a period of 360 days.

The vancomycin was prepared at 50 mg/ml by reconstituting with Tears Naturale II™, 0.9% sodium chloride and the 0.1% and 0.3% chitosan solutions. The stability of the solutions were evaluated by measuring their antimicrobial potency from the minimum inhibitory concentration determined against *Staphylococcus*

*aureus*, UV absorption and pH. The results of this study showed that vancomycin eye drops at 50 mg/ml in the 0.1% and 0.3% chitosan solutions were stable for 28 days when stored at 2-8 °C.

The pharmacokinetics of topically applied vancomycin was studied in rabbit eyes. Vancomycin at 50 mg/ml was reconstituted in four preparations: Tears Naturale II™, 0.9% sodium chloride, and the 0.1% and 0.3% chitosan solutions. Twenty-five µl of vancomycin (50 mg/ml) were applied into the lower conjunctival eye sac. Tear samples were then collected after 0, 30, 60, 90 and 120 minutes to evaluate the pharmacokinetics. The results showed that vancomycin eye drops at 50 mg/ml in the 0.3% chitosan solution were equivalent to Tears Naturale II™ in terms of bioavailability.

The main conclusion which can be drawn from this study is that the 0.3% chitosan solution appears to be a promising candidate as a vehicle for vancomycin ocular drug delivery.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์      การประเมินการใช้ไคโตซานเป็นระบบนำส่งยาหยอดตา

แวนโคมัยซิน

ผู้เขียน      นางอนุดรา มั่งตระกูล

ปริญญา      วิทยาศาสตร์ดุสิตบัณฑิต (เภสัชศาสตร์)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

รศ.ดร.ภก. ภูริวัฒน์ ลีสวัสดิ์      ประธานกรรมการ

ศ.พญ. สมสงวน อัญญคุณ      กรรมการ

ดร.โรเบิร์ต มอลลอย      กรรมการ

### บทคัดย่อ

การศึกษาลักษณะทางเคมีกายภาพของไคโตซาน ความคงตัวของสารละลายไคโตซานและการใช้สารละลายไคโตซานเป็นระบบนำส่งยาหยอดตา พบว่า loss on drying ค่าของการอะเซทิลเลชั่น น้ำหนักโมเลกุลที่คำนวณจากความหนืดมีค่าเท่ากับ 13.5 เปอร์เซ็นต์ 94.0 เปอร์เซ็นต์ และ  $6.03 \times 10^5$  ตามลำดับ

เตรียมสารละลายไคโตซาน 0.1 เปอร์เซ็นต์ และ 0.3 เปอร์เซ็นต์ ในสารละลาย L(+)-lactic acid 1 เปอร์เซ็นต์ และนำไปทำไรเซอที่ 121 องศาเซลเซียส ที่ความดัน 15 ปอนด์ เป็นเวลา 15 นาที ศึกษาความคงตัวของสารละลายไคโตซานจากการเปลี่ยนแปลงความหนืดเป็นระยะเวลา 360 วัน พบว่าสารละลายไคโตซานในกรดนั้นสลายตัวและความหนืดลดลง สารละลายไคโตซานที่เก็บไว้ที่

อุณหภูมิ 2-8 °C มีความคงตัวดีกว่าสารละลายไคโตซานที่เก็บไว้ที่ 30 °C เล็กน้อย

เตรียมสารละลายแวนโคมัยซิน 50 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร โดยละลายในน้ำตาเทียม สารละลายโซเดียมคลอไรด์ 0.9 เปอร์เซ็นต์ และในสารละลายไคโตซาน 0.1 และ 0.3 เปอร์เซ็นต์ และศึกษาความคงตัวโดยการวัดความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อ *Staphylococcus aureus* การดูดกลืนแสงและความเป็นกรดต่าง ผลการศึกษาพบว่า สารละลายแวนโคมัยซิน 50 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ในสารละลายไคโตซาน 0.1 และ 0.3 เปอร์เซ็นต์ มีความคงตัว 28 วัน เมื่อเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 2-8 °C

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาหยอดตาแวนโคมัยซินโดยการศึกษาในตากระต่าย โดยเตรียมสารละลายแวนโคมัยซิน 50 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ในน้ำตาเทียม สารละลายโซเดียมคลอไรด์ 0.9 เปอร์เซ็นต์ และในสารละลายไคโตซาน 0.1 และ 0.3 เปอร์เซ็นต์ และหยอดสารละลายแวนโคมัยซิน 50 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ในตากระต่าย 25 ไมโครลิตรที่บริเวณ lower conjunctival eye sac หลังจากนั้นเก็บตัวอย่างที่เวลา 0, 30, 60, 90 และ 120 นาที เพื่อประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของยาหยอดตา ผลการศึกษาพบว่าแวนโคมัยซิน 50 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ในละลายไคโตซาน 0.3 เปอร์เซ็นต์ มีค่าชีวประสิทธิผลเท่ากับในน้ำตาเทียม

ผลการวิจัยนี้จึงสรุปได้ว่า สารละลายไคโตซาน 0.3 เปอร์เซ็นต์ น่าจะเป็นระบบนำส่งยาหยอดตาแวนโคมัยซินที่ดี