การพัฒนาระบบนำส่งยาชนิดแคปซูลที่ควบคุมการปลดปล่อยด้วยระบบออสโมซิส

นางสาว ณัฐชนัญ ศิโรรัตน์สกุล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชอุตสาหกรรม ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-53-2124-9

DEVELOPMENT OF OSMOTICALLY CONTROLLED DRUG DELIVERY CAPSULES

Miss Natchanan Siroratsakul

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Industrial Pharmacy

Department of Manufacturing Pharmacy
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University

Academic Year 2004
ISBN 974-53-2124-9

Thesis Title	DEVELOPMENT OF OSMOTICALLY CONTROLLED DRUG DELIVERY CAPSULES
By	Miss Natchanan Siroratsakul
Field of Study	Industrial Pharmacy
Thesis Advisor	Associate Professor Poj Kulvanich, 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 Boonyong Tantisira, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

.....Chairman
(Professor Garnpimol C.Ritthidej, Ph.D.)

.....Thesis Advisor
(Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

.....Member
(Phanphen Wattanaarsakit, Ph.D.)

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

.....Member
(Sasitorn Kittivoravitkul, Ph.D.)

ณัฐชนัญ ศิโรรัตน์สกุล :การพัฒนาระบบนำส่งยาชนิดแคปซูลที่ควบคุมการปลดปล่อยด้วยระบบออสโมซิส (DEVELOPMENT OF OSMOTICALLY CONTROLLED DRUG DELIVERY CAPSULES) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร.พจน์ กุลวานิช 247 หน้า. ISBN 974-53-2124-9.

การพัฒนาระบบออสโมติกของแคปซูลเจละตินชนิดแข็งเคลือบด้วยฟิล์มชนิดกึ่งซึมผ่านได้ เคลือบแคปซูลเจลาตินด้วยเครื่องเคลือบฟลูอิดไดซ์เบดโดยมีไฮดรอกซีโพรพิลเมทธิลเซลลูโลสเป็นชั้นรองและเซลลูโลสอะซีเตตเป็นสารก่อฟิล์มชนิดกึ่งซึมผ่านได้ ใช้โพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์เป็นยาต้นแบบ ใช้โซเดียมคลอไรด์ โปแตสเซียมคลอไรด์ แลคโตส และซูโครสเป็นสารก่อออสโมติก ทำการศึกษาปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการปลดปล่อยยา เช่น ขนาดรู ปริมาณพลาสติไซเซอร์ ปริมาณสารก่อแรงดันออสโมติก ความแรงของแรงดันออสโมติกในสารละลายที่ใช้ทดสอบการปลดปล่อยยา ในการเคลือบใช้พีอีจี400เป็นพลาสติไซเซอร์และสารก่อเกิดรูภาพถ่ายจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแสดงให้เห็นว่ามีการสร้างรูขึ้นภายในฟิล์มเซลลูโลสอะซีเตตหลังจากที่แคปซูลที่ถูกเคลือบนั้นได้สัมผัสน้ำ การปลดปล่อยยาจะเพิ่มมากขึ้นเมื่อปริมาณของพีอีจี400เพิ่มมากขึ้น โดยที่พีอีจี400สามารถละลายออกจากฟิล์มเซลลูโลสอะซีเตตเนื่องด้วยคุณสมบัติความชอบน้ำของพีอีจี400ขนาดรูมีอิทธิพลอย่างมากต่อการปลดปล่อยยาเมื่อฟิล์มมีขนาดความหนาน้อย ในทางตรงกันข้ามขนาดรูมีอิทธิพลเพียงเล็กน้อยต่อการปลดปล่อยยาเมื่อฟิล์มมีความหนามากขึ้น การปลดปล่อยยาเพิ่มมากขึ้นเมื่อปริมาณโซเดียมคลอไรด์ในตำรับเพิ่มมากขึ้นยกเว้นตำรับที่ประกอบด้วยแลคโตสอย่างเดียวที่มีการปลดปล่อยยามากที่สุด โซเดียมคลอไรด์ในตำรับอาจจะเหนี่ยวนำให้เกิดการเกาะตัวกันของเจลาตินอันเนื่องมาจากปฏิกิริยาระหว่างเจลาตินและโซเดียมคลอไรด์เป็นผลให้เกิดการขวางทางน้ำที่เข้าระบบดังนั้นการปลดปล่อยยาจึงลดลง แต่ทว่าแลคโตสนั้นไม่เหนี่ยวนำให้เกิดการเกาะตัวกันของเจลาตินซึ่งทำให้การปลดปล่อยยามากกว่าเมื่อแรงดันออสโมติกของสารละลายที่ใช้ในการทดสอบการปลดปล่อยยาเพิ่มมากขึ้นการปลดปล่อยยาจะลดลง ความแตกต่างของแรงดันออสโมติกภายในและภายนอกระบบลดลงอาจเป็นสาเหตุหนึ่งในการปลดปล่อยยาลดลง

ภาควิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม.....ลายมือชื่อนิสิต.....ณัฐชนัญ ศิโรรัตน์สกุล.....

สาขาวิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....พจน์.....

ปีการศึกษา.....2547.....

4476568233 : MAJOR MANUFACTURING PHARMACY
KEY WORD: OSMOTIC PUMP / CAPSULE / FILM COATING / FLUIDIZED BED /CELLULOSE ACETATE / PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE

NATCHANAN SIRORATSAKUL : THESIS TITLE. DEVELOPMENT OF OSMOTICALLY CONTROLLED DRUG DELIVERY CAPSULES
THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. POJ KULVANICH, Ph.D., 247 pp. ISBN 974-53-2124-9.

Osmotic system of coated hard gelatin capsule was developed. Gelatin capsule shell was coated by fluidized bed coater using hydroxypropylmethylcellulose and cellulose acetate as subcoating layer and semipermeable membrane, respectively. Propranolol hydrochloride was used as a model drug. NaCl, KCl, lactose and sucrose were used as osmotic agents. Various influential factors ie. orifice size, amount of plasticizer, amount of osmotic agent, osmotically active dissolution medium were investigated. PEG400 was used as plasticizer and pore forming agent. SEM photomicrograph shows porous cellulose acetate membrane after coated capsule contacted the water. The drug release increased as amount of PEG400 was increased as PEG400 could leach out from the cellulose acetate film due to hydrophilic property causing porous structure of the membrane. At the low thickness of coating membrane, the orifice size influenced dramatically on drug release. On the contrary, the orifice size influenced slightly on drug release at the high thickness of coating membrane. The drug release rate increased when amount of sodium chloride in formulation was increased. Whereas, the drug release rate of formulation containing lactose was the highest. Sodium chloride in the formulation might induce aggregation of dissolved gelatin shell due to interaction between gelatin and sodium chloride resulting in obstructing water influx into the coated capsule hence less drug release. Whereas, lactose did not induce aggregation of dissolved gelatin shell resulting in higher drug release. When osmotic pressure of dissolution medium was increased, the drug release decreased. Decreased osmotic pressure difference across the membrane might be a cause of slower drug release rate.

Department...Manufacturing Pharmacy....Student's signature.....Natchanan Siroratsakul
Field of study...Industrial Pharmacy.....Adivisor's signature....P. Kulvanich
Academic year.....2004.....

ACKNOWLEDGEMENTS

Many people have contributed to accomplish this study of which I sincerely appreciate their advice and kind cooperation. First, I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor, Associated Professor Poj Kunvanich, Ph.D. for his invaluable advice, guidance and encouragement. His patience and kindness are also deeply appreciated.

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

My gratitude is given to Graduate School, Chulalongkorn University for partial financial support to my thesis work.

I wish to thank my friends, colleagues, staffs of Department of Manufacturing Pharmacy and other person whose names have not been mentioned here for their assistance and encouragement.

Finally, I would like to express my infinite thank and deeply gratitude to my family especially, my parents, my sister and my brother for their care, help, understanding and encouragement.

CONTENTS

LIST OF TABLES

Table page

LIST OF FIGURES

Figure Page

LIST OF ABBREVIATIONS

ANOVA	analysis of variance
CA	cellulose acetate
CV	coefficient of variation
i.e.	example and other
et al	et alli and other
g.	gram(s)
hr.	hour(s)
HCl	hydrochloric acid or hydrochloride
ml.	milliliter (s)
R^2	coefficient of determination
SD	standard deviation
SEM	scanning electron photomicrograph
UV	ultraviolet
w/w	weight by weight
µm	micrometer(s)
%	percentage
DEP	diethyl phthalate
PEG 400	polyethylene glycol 400
HPMC	hydroxypropylmethylcellulose
PG	propylene glycol
nm.	nanometre
µg.	microgram
M	molarity (mole/litre)
RDT	relative dissolution time
AUC	area under dissolution curve
CV	coefficient variation
mm.	millimetre
rpm.	round per minute
mosm.	milliosmolarity