การเตรียมไมโครแคปซูลของยาเซฟาเลซิน โดยใช้ เอธิลเซลลูโลส และ อะครายเลท-เมธาครายเลท โคโพลิเมอร์ เป็นสารก่อผนัง

นางสาว ณัฐญา สุวรรณพัตรา

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาเภสัชกรรม
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2538

ISBN 974-631-287-1

MICROENCAPSULATION OF CEPHALEXIN USING ETHYLCELLULOSE AND ACRYLATE-METHACRYLATE COPOLYMER AS WALL MATERIALS

MISS NATHAYA SUWANPATRA

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Pharmacy

Graduate School

Chulalongkorn University

1995

ISBN 974-631-287-1

Thesis Title	Microencapsulation of Cephalexin Using Ethylcellulose and Acrylate-Methacrylate Copolymer as Wall Materials.
By	Miss Nathaya Suwanpatra
Department	Pharmacy
Thesis Advisor	Associate Professor Ubonthip Nimmannit, Ph.D.

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree.

Santi Thoongsuwan ..... Dean of Graduate School

(Associate Professor Santi Thoongsuwan, Ph. D.)

Thesis Committee:-

Prapapuck Silapachote ..... Chairman

(Associate Professor Prapapuck Silapachote, M.sc. in Pharm.)

Ubonthip Nimmannit ..... Thesis Advisor

(Associate Professor Ubonthip Nimmannit, Ph.D.)

..... Member

(Assistance Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

Panida Vayumhasuwan ..... Member

(Panida Vayumhasuwan, Ph.D.)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

ณัฐญา สุวรรณพัตรา : การเตรียมไมโครแคปซูลของยาเซฟาเลซิน โดยใช้เอธิลเซลลูโลสและอะครายเลท-เมธาครายเลท โคโพลิเมอร์ เป็นสารก่อผนัง (MICROENCAPSULATION OF CEPHALEXIN USING ETHYLCELLULOSE AND ACRYLATE-METHACRYLATE COPOLYMER AS WALL MATERIALS) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร.อุบลทิพย์ นิมมานนิตย์, 274 หน้า. ISBN 974-631-287-1

ในการศึกษานี้ได้มีการเตรียมเมมเบรนของเอธิลเซลลูโลส และอะครายเลท-เมธาครายเลท โคโพลิเมอร์ (ยูดราจิท อาร์แอล 100 และยูดราจิท อาร์เอส 100) โดยคัดเลือกชนิดและปริมาณพลาสติไซเซอร์ที่เหมาะสมสำหรับเมมเบรนแต่ละชนิด ซึ่งพลาสติไซเซอร์ที่เหมาะสมสำหรับเอธิลเซลลูโลสและยูดราจิท คือ ไตรอะซิติน ปริมาณที่เหมาะสม คือ 30 และ 20 เปอร์เซนต์ของน้ำหนักโพลิเมอร์ที่ใช้ตามลำดับ ส่วนผสมของยูดราจิท อาร์แอล 100 และยูดราจิท อาร์เอส 100 ในอัตราส่วน 3 ต่อ 2 และ 2 ต่อ 3 เมื่อเติมไตรอะซิน 20 เปอร์เซนต์ จะให้เมมเบรนที่ใสและยืดหยุ่นได้ดี รวมทั้งมีการควบคุมการปลดปล่อยเซฟาเลซินได้ดี

การเตรียมเซฟาเลซินไมโครแคปซูล เตรียมโดย 3 เทคนิค คือ เทคนิคโคอะเซอเวชัน ฟลูอิดไดเซชัน และสเปรย์ดรายอิง โดยมีเอธิลเซลลูโลส และอะครายเลท-เมธาครายเลทโคโพลิเมอร์ในอัตราส่วนดังกล่าวที่เลือกแล้วเป็นสารก่อผนัง ศึกษาอัตราส่วนของตัวยาและสารก่อผนังที่มีผลต่อลักษณะพื้นผิวของไมโครแคปซูล การกระจายขนาดและการปลดปล่อยตัวยา

วิธีโคอะเซอร์เวชันโดยใช้เอธิลเซลลูโลสจะให้เปอร์เซนต์ไมโครแคปซูลที่เตรียมได้สูงสุด (90%) รองลงมาคือวิธีฟลูอิดไดเซชัน (85%) และสเปรย์ดรายอิงต่ำที่สุด (น้อยกว่า 50%) เมื่อศึกษาขนาดของอนุภาค วิธีสเปรย์ดรายอิง จะให้ขนาดอนุภาคเล็กที่สุด ในการศึกษาการปลดปล่อยยาเซฟาเลซินจากไมโครแคปซูลที่มีเอธิลเซลลูโลสเป็นสารก่อผนัง จะให้การปลดปล่อยยาช้าที่สุดในขณะที่ไมโครแคปซูลที่มีอะครายเลท-เมธาครายเลทเป็นสารก่อผนังจะให้การปลดปล่อยที่เร็วกว่าเมื่อเพิ่มปริมาณของผนังโดยการลดอัตราส่วนของยาต่อสารก่อผนังจะทำให้การปลดปล่อยยาจากไมโครแคปซูลช้าลง

ภาควิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่อนิสิต ณัฐญา สุวรรณพัตรา

สาขาวิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา อุบลทิพย์ นิมมานนิตย์

ปีการศึกษา 2537 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม -

##C675104 : MAJOR PHARMACY
KEY WORD: CEPHALEXIN/ MICROCAPSULES/ ETHYLCELLULOSE/ ACRYLATE-METHACRYLATE COPOLYMER.
NATHAYA SUWANPATRA : MICROENCAPSULATION OF CEPHALEXIN USING ETHYL-CELLULOSE AND ACRYLATE-METHACRYLATE COPOLYMER AS WALL MATERIALS. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. UBONTHIP NIMMANNIT, Ph.D. 274 pp.
ISBN 974-631-287-1

In this study, ethylcellulose and acrylate-methacrylate copolymer (Eudragit RL 100 , Eudragit RS 100) membranes were prepared by using appropriate type and amount of plasticizers. Thirty percent and twenty percent of triacetin based on polymer weight were good for ethylcellulose membrane and acrylate-methacrylate copolymer membrane, respectively. The ratios of 3:2 and 2:3 Eudragit RL 100 :Eudragit RS 100 also gave the transparent and flexible membranes, all of them could control the release rate of cephalexin.

Three microencapsulation techniques, i.e., coacervation, fluidization and spray drying techniques were investigated in preparation of cephalexin microcapsules. Ethylcellulose and acrylate-methacrylate copolymer corresponding to the above ratios were selected as wall materials of the microcapsules. The effect of core to wall ratios on the surface characteristics, particle sizes and dissolution of microcapsules were also studied.

The coacervation technique with ethylcellulose as wall material gave the highest percent yield (90%) of microcapsules. While the fluidization gave intermediate percent yield (85%). The spray drying technique gave the lowest yield (less than 50%) and the particle size was the smallest. The release of cephalexin from ethylcellulose walled microcapsules was the slowest one whilst the release from acrylate-methacrylate copolymer was faster. The increment of deposition of wall materials due to the decreasing of core to wall ratios resulted in the decreasing of dissolution rate.

ภาควิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่อนิสิต ณัฐญา สุวรรณพัฒตรา

สาขาวิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา อุบลทิพย์ นิมมานนท์

ปีการศึกษา 2537 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม -

ACKNOWLEDGMENTS

The thesis would have never been succeeded if without the assistance of several people whom named in this page.

Associate Professor Dr. Ubonthip Nimmannit, my thesis advisor, who gave me not only all knowledges, guidance and encouragement but also her kindness, patience and understanding those make me feel deeply appreciated. I would like to express my gratitude for everything she has done for me this will keep in my mind forever.

My grateful appreciation is expressed to Dr. Panida Vayumhasuwan for her suggestions, guidance and cheering up, Assistance Professor Dr. Poj Kulvanich, the head of the department of industrial pharmacy, for permit me to use fluidized bed granulator and Mr. Suthee Sunthornthum (M.sc. in Pharm.), the head of the department of food chemistry, for permit me to use mini spray dryer.

I would like to express my sincere gratitude to The Government Pharmaceutical Organization for the kind provision of cephalexin and chemical reagents used in this study and Dr. Krisana Kraisintu, director of Research and Development institute, for her supporting.

Thanks are also due to Chulalongkorn University for granting partial financial support to fulfill this study and all of my friends for their friendship and participation.

Above all, I would like to express my infinite thanks and deepest gratitude to my family, especially, my parents and my sister for their love, care, help and understanding me. They have never refused my needs, on the other hand, they gave me really everything.

Finally, I would like to express my thanks and gratitude to all of those whose name have not been mentioned for helping me in anyway. Thank you for all.

CONTENTS

LIST OF TABLES

LIST OF FIGURES

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

LIST OF ABBREVIATIONS

ANOVA	=	Analysis of variance
$^{\circ}C$	=	Degree celcious
cm	=	Centrimetre
CV	=	Coefficient of variation
cps	=	Centripoise
EC	=	Ethylcellulose
eq	=	equation
Fig	=	Figure
g	=	Gram
HPLC	=	High performance liquid chromatography
HPMCAS	=	Hydroxy propyl methyl cellulose acetate succinate
hr	=	Hour
kg	=	Kilogram
K_a	=	dissociation constant
l	=	litre
μ	=	Micron
μl	=	Microlitre
μg	=	Microgram
M	=	Molar
mg	=	Milligram
min	=	Minute
ml	=	Millilitre
mm	=	Millimetre

mm WC	=	Millimeter water column
M^3	=	Cubic metre
N	=	Newton
nm	=	Nanometre
pKa	=	dissociation exponent
%Q	=	percentage of drug released
rpm	=	Revolutions per minute
r^2	=	Correlation coefficient
RL	=	Eudragit Rl 100®
RS	=	Eudragit RS 100®
SEM	=	Scanning electron microscope
SD	=	Standard deviation
TA	=	Triacetin
TC	=	Triethyl citrate
T_g	=	Glass transition temperature
UV	=	Ultraviolet