การพัฒนาเทคนิคการเคลือบเพลเลตด้วยฟลูอิไดซ์เบดที่เสริมด้วยไฟฟ้าสถิต

นางสาวภานิชา กิตติรังสิ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชอุตสาหกรรม ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2550

DEVELOPMENT OF PELLET COATING TECHNIQUE USING ELECTROSTATIC ENHANCED FLUIDIZED BED

Miss Panicha Kittirungsi

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Industrial Pharmacy
Department of Manufacturing Pharmacy
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University
Academic Year 2007

Thesis Title	DEVELOPMENT OF PELLET COATING TECHNIQUE USING ELECTROSTATIC ENHANCED FLUIDIZED BED
By	Miss Panicha Kittirungsi
Field of Study	Industrial Pharmacy
Thesis Advisor	Jittima Chatchawalsaisin, Ph.D.
Thesis Co-advisor	Narueporn Sutanthavibul, Ph.D.

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

Pornpen Pramyothin ..... Dean of the Faculty of Pharmaceutical Sciences

(Associate Professor Pornpen Pramyothin, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

P. Kulvanich ..... Chairman

(Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

J. Chatchawalsaisin ..... Thesis Advisor

(Jittima Chatchawalsaisin, Ph.D.)

N. Sutanthavibul ..... Thesis Co-advisor

(Narueporn Sutanthavibul, Ph.D.)

T. Charinpanitkul ..... Member

(Associate Professor Thawatchai Charinpanitkul, D.Eng.)

Phanphen Wattanaarsakit .....Member

(Phanphen Wattanaarsakit, Ph.D.)

ภานิชา กิตติรังสิ : การพัฒนาเทคนิคการเคลือบเพลเลตด้วยฟลูอิไดซ์เบดที่เสริมด้วยไฟฟ้าสถิต. (DEVELOPMENT OF PELLET COATING TECHNIQUE USING ELECTROSTATIC ENHANCED FLUIDIZED BED) อ.ที่ปรึกษา: อ.ดร.จิตติมา ชัชวาลย์สายสินธ์, อ.ที่ปรึกษาร่วม: อ.ดร.นฤพร สุตัณฑวิบูลย์, 145 หน้า.

ในอุตสาหกรรมผลิตยามีการใช้ฟลูอิไดซ์เบดสำหรับทำให้ผลิตภัณฑ์แห้งและเคลือบผลิตภัณฑ์ วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้ คือ เพื่อพัฒนาเทคนิคการเคลือบเพลเลตด้วยฟลูอิไดซ์เบดที่เสริมด้วยไฟฟ้าสถิตและศึกษาผลของตัวแปรในกระบวนการเคลือบต่อประสิทธิภาพในการเคลือบและคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของเพลเลตที่เคลือบได้ ตัวแปรที่ศึกษา ได้แก่ ชนิดของเพลเลตยาที่ใช้เป็นแกน สารก่อฟิล์ม และศักย์ไฟฟ้าที่ป้อนแก่หัวฉีด เพลเลตยาโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์และเพลเลตยาไดโคลฟีแนคโซเดียม (50 %โดยน้ำหนัก) ซึ่งใช้เป็นเพลเลตแกน ผลิตโดยใช้กระบวนการเอ็กซ์ทรูชัน-สเฟียโรไนเซชันถูกนำมาเคลือบด้วยไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลสที่เตรียมในรูปสารละลายในน้ำหรือเอธิลเซลลูโลสที่เตรียมในรูปแบบกระจายตัวในน้ำ โดยป้อนศักย์ไฟฟ้าขนาด 4 กิโลโวลต์แก่หัวฉีด ผลของเพลเลตที่เคลือบได้ถูกนำไปเปรียบเทียบกับการเคลือบแบบเดิมที่ไม่ใช้ไฟฟ้าสถิต

ผลการศึกษาพบว่าเพลเลตที่ผ่านการเคลือบยังคงมีลักษณะกลมและมีคุณสมบัติการไหลที่ดี ฟิล์มเคลือบมีลักษณะเป็นเนื้อเดียวกันเมื่อใช้เพลเลตยาไดโคลฟีแนคโซเดียมเป็นแกน นอกเหนือจากผลของสภาวะที่ใช้เคลือบ ผลการวิเคราะห์รูปถ่ายเพลเลตพบว่า ชนิดของเพลเลตยาแกนและศักย์ไฟฟ้าที่ป้อนแก่หัวฉีดมีผลต่อความหนาของชั้นฟิล์มเคลือบอย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.05$) อย่างไรก็ตามการป้อนศักย์ไฟฟ้าแก่หยดละอองของสารก่อฟิล์มไม่มีผลต่อประสิทธิภาพในการเคลือบอย่างมีนัยสำคัญ ($p>0.05$) แต่มีผลเพิ่มสภาวะผลิตซ้ำได้ ชนิดของสารก่อฟิล์มจัดเป็นตัวแปรสำคัญที่มีผลต่อการปลดปล่อยตัวยาของเพลเลตที่เคลือบแม้ว่าจะมีผลจากปัจจัยอื่นร่วมด้วย ผลจากการศึกษาชี้ให้เห็นว่ากระบวนการเคลือบที่ใช้เทคนิคทางไฟฟ้าสถิตในฟลูอิไดซ์เบดจะมีความซับซ้อนโดยธรรมชาติ อย่างไรก็ตามเทคนิคนี้อาจจะมีประโยชน์ทางเภสัชกรรม เมื่อมีการควบคุมตัวแปรในกระบวนการเคลือบอย่างระมัดระวัง

ภาควิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม..... ลายมือชื่อนิสิต.....

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

ปีการศึกษา.....2550..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4876594933 : MAJOR MANUFACTURING PHARMACY
KEY WORD: FLUIDIZED BED/ELECTROSTATIC/ COATING/ PELLETS

PANICHA KITTIRUNGSI: DEVELOPMENT OF PELLET COATING TECHNIQUE USING ELECTROSTATIC ENHANCED FLUIDIZED BED. THESIS ADVISOR: JITTIMA CHATCHAWALSAISIN, Ph.D., THESIS COADVISOR: NARUEPORN SUTANTHAVIBUL, Ph.D., 145 pp.

Fluidized bed has been used in the pharmaceutical industry for drying and coating products. The present study was aimed to develop pellet coating technique using electrostatic enhanced fluidized bed and investigate the effect of process variables on the coating efficiency and physicochemical properties of coated pellets. The variables studied were types of drug core pellets, film formers and electrical potential applied to the nozzle. Propranolol hydrochloride and diclofenac sodium pellets (50 %w/w) were prepared by extrusion-spheronization technique and used as the core pellets. The core pellets was coated with either the aqueous solution of hydroxypropylmethylcellulose or ethylcellulose aqueous dispersion. Electrical potential was applied to the nozzle at the magnitude of 4 kV. The resulting coated pellets were compared with those obtained from the conventional technique, i.e. fluidized bed with non-applied electrical potential.

It was found that the coated pellets remained round shaped and free-flowing. The coating of diclofenac sodium core pellets resulted in homogeneous film regardless of the effect of coating conditions. In all cases, an image analysis showed that the film thickness was significantly influenced by types of drug core pellets and applied electrical potential ($p<0.05$). However, applying charged droplets to core pellets was not proved to significantly enhanced the coating efficiency ($p>0.05$) but rather improved its reproducibility. The drug released was primarily controlled by types of film former, although there were some influences from other process variables. The results showed that, no matter how complex the nature of electrostatic fluidized bed coating was, this technique may be useful for pharmaceuticals when process variables are carefully controlled.

Department....Manufacturing pharmacy .... Student's signature: P. Kittirungsi
Field of study.....Industrial pharmacy..... Advisor's signature: J. Chatchawalsaisin
Academic year.....2007..... Co-advisor's signature: N. Sutanthavibul

ACKNOWLEDGEMENTS

Firstly, I would like to express my deep and sincere gratitude to my thesis advisor and co-thesis advisor, Jittima Chatchawalsaisin, Ph.D., and Narueporn Sutanthavibul, Ph.D. for their invaluable advice, helpfulness, generosity and warmest encouragement throughout this research. Their logical ways of thinking have been of great value for me.

I would like to express my warm and sincere thanks to the members of thesis committee, Assoc. Prof. Poj Kulvanich, Assoc. Prof. Thawatchai Charinpanitkul (Faculty of Engineering), and Phanphen Wattanaarsakit, Ph.D. for their valuable time, suggestion and discussion.

I am sincerely grateful to Komson Petcharaks, Ph.D. (Faculty of Engineering) and staff for their invaluable guidance in charge measurement and supporting the electrometer.

I wish to acknowledge the Silver Jubilee Fund of Chulalongkorn University for the financial support on this research project.

In addition, I would like to acknowledge the friendship, assistance and encouragement of my friends, colleagues and the staff of the Department of Manufacturing Pharmacy and other person whose names have not been mentioned.

Eventually, I would like to express my heartfelt and truly thank to my beloved parents and family for their care, endless love, supports, understanding and encouragement throughout the course of my life.

CONTENTS

Page

LIST OF TABLES

LIST OF FIGURES

LIST OF ABBREVIATIONS

%	Percentage
µg	Microgram (s)
µm	Micrometer (s)
µl	Microliter (s)
°C	Degree celcius (centrigrade)
CLSM	Confocal Laser Scanning Microscopy
cm	Centrimeter (s)
DS	Diclofenac sodium
EC	Ethylcellulose
et al.	*et alii*, 'and others'
g	Gram (s)
h	Hour (s)
HCl	Hydrochloride
HPLC	High performance liquid chromatographic
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
kg	Kilogram(s)
kV	Kilovolt (s)
MCC	Microcrystalline cellulose
MeOH	Methanol
mg	Milligram (s)
min	Minute (s)
ml	Milliliter (s)
mm	Millimeter (s)
nm	Nanometer (s)
pH	The negative logarithm of the hydrogen ion concentration
PL	Propranolol hydrochloride
rpm	Revolutions per minute
RSD	Relative standard deviation
s	Second (s)
SD	Standard deviation

SEM	Scanning electron microscopy
SLS	Sodium lauryl sulfate
UV	Ultraviolet
w/w	Weight by weight