ผลของตัวแปรในสูตรตำรับฟิล์มไกโตแซนต่อยาเม็ดโพรพราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์

นายธวัชชัย แพชมัด



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2538

ISBN 974 - 631 - 443 - 2

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Effect of Variables in Chitosan Film Formulations on Propranolol Hydrochloride Tablets

Mr. Thawatchai Phaechamud

A Thesis Submitted in Partial Fulfilment of the Requirements for the Degree of Master of Science in Pharmacy Department of Manufacturing Pharmacy Graduate School
Chulalongkorn University
1995
ISBN 974 - 631 - 443 - 2

Thesis title Effect of Variables in Chitosan Film

Formulations on Propranolol Hydrochloride

Tablets

By Mr.Thawatchai Phaechamud Department Manufacturing Pharmacy

Thesis Advisor Assoc. Prof. Garnpimol C.Ritthidej, Ph.D

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

Sank Throngsum. Dean of Graduate School (Assoc. Prof. Santi Thoongsuwan, Ph.D.)

Thesis Committee

P. Kalwamid...... Chairman (Assist. Prof. Poj Kulvanich, Ph.D.)

Dampind C. Litted Thesis Advisor

(Assoc. Prof. Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D.)

W. Than indratum Member

(Assist. Prof. Wichein Thanindratarn)

(Parkpoom Tengamnuay, Ph.D.)

พิมพ์ตันฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบถึเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

ธวัชชัย แพชมัด : ผลของตัวแปรในสูตรตารับฟิล์มไคโตแชนต่อยาเม็ดโพรพราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์ (EFFECT OF VARIABLES IN CHITOSAN FILM FORMULATIONS ON PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE TABLETS) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร.กาญจน์พิมล ฤทธิเดช, 265 หน้า. ISBN 974-631-443-2

ไคโดแชนน้ำหนักโมเลกูลแตกต่างกัน 3 ชนิด (L<M<H) นำมาละลายในสารละลายกรดอะชิติก ความเข้มข้น 1% โดยน้ำหนักเพื่อเตรียมเป็นสารละลายสำหรับเคลือบที่ให้ความหนืดประมาณ 125 มิลลิ-ปาสคาลวินาที ซึ่งได้ความเข้มข้น 2.025% โดยน้ำหนักจากไคโตแชน L, 1.75% โดยน้ำหนักจาก ไคโชแชน M และ 0.825% โดยน้ำหนักจากไคโดแชน H พลาสติไชเชอร์ 3 ชนิดคือ โพรไพลีน ไกลคอล, โพลีเอหลิลีน ไกลคอล 400 และไตรอะทิติน ในความเข้มข้น 10, 20 และ 30% โดยน้ำหนักของ ไคโตแชน ถูกเติมลงในสารละลายสำหรับเคลือบเหล่านี้ สามารถเคลือบยาเม็ดโพรพราโนลอลไฮโดร-คลอไรต์ด้วยวิธีพนเคลือบในหม้อเคลือบ ซึ่งยาเม็ดเคลือบที่ได้มีลักษณะผิวมันเงา สีค่อนข้างเหลือง การปลดปล่อยตัวยาจากยาเม็ดที่เคลือบด้วยสารละลายไคโตแชน H ที่ใส่พลาสติกไชเซอร์ จะซ้ากว่าที่ เคลือบด้วยสารละลายสำหรับเคลือบไคโตแชน M และ ไคโตแชน L สำหรับยา เม็ดเคลือบที่ใช้โพรไพลีน ไกลคอลเป็นพลาสติไชเชอร์ ยาเม็คที่ได้จากสารละลายผสมระหว่างสารละลายไคโตแชน L และ H ให้การปลดปล่อยตัวยาต่ำสุด ยกเว้นเมื่อใช้โพรไพลืน ไกลคอล 10% สำหรับยา เม็ดเคลือบจากสาร ละลายไคโตแซน L, M และ H การเพิ่มปริมาณโพรไพลีน ไกลคอล มีแนวโน้มการเพิ่มการปลดปล่อยตัวยา ในขณะที่การเพิ่มปริมาณโพลีเอทธิลีน ไกลคอล 400 และ ไตรอะชิตินให้ผลตรงกันข้าม นอกจากนี้ยังมี การศึกษาการเบี่ยงเบนของน้ำหนัก, ความกร่อน, ความบกพร่อง, ความแข็ง และเวลาในการแตกตัว ของยาเม็ดเคลือบด้วย และคุณสมบัติของแผ่นฟิล์มทางกายภาพ, แผนภูมิจากวิธี IR spectrometry และ X-ray diffraction, การพองตัวของแผ่นฟิล์ม, การดูดซับความขึ้นและคุณสมบัติทางเทนไซล์ นามาโซ้ ศึกษาคุณสมบัติของพีล์มจากไคโตแชน และนำมาสัมพันธ์กับคุณสมบัติของพีล์มบนยาเม็ดเคลือบ ความไม่เช้า กับระหว่างไคโตแขนกับ โพลีเอทธิลีน ไกลคอล 400 และ ไคโตแขน กับ ไตรอะขิตินสามารถพบทั้งใน แผ่นฟิล์มและบนผิวของเม็ดยาเคลือบ แผนภมิ IR บ่งว่ามีไคโตแชนอะชิเตตเกิดขึ้น หลังจากทำให้สาร ละลายสำหรับ เคลือบแท้งและการที่ตัวยา มีการปลดปล่อยข้าลงหลัง เก็บทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง และหลังสัมผัส สภาวะเรง น่าจะเกิดจากการไฮโดรไลซิสของไคโตแชนอะซิเตต

ภาควิชา	ลายมือชื่อนิสิต
เภสัชอุตสาหกรรม	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา คือมิ โด
ปีการศึกษา 2537	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

##C675193 : MAJOR MANUFACTURING PHARMACY

KEY WORD: CHITOSAN FILM/ MOLECULAR WEIGHT/ PLASTICIZER/ PROPRANOLOL HC1 TABLET THAWATCHAI PHAECHAMUD: EFFECT OF VARIABLES IN CHITOSAN FILM FORMULATIONS ON PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE TABLETS. THESIS ADVISOR: ASSO. PROF. GARNPIMOL C. RITTHIDEJ, Ph.D., 265 pp. ISBN 974-631-443-2

Chitosan of different molecular weight (L<M<H) in 1% w/w acetic acid solution giving apparent viscosity of 125 mPa.s at concentrations of 2.025, 1.75 and 0.825 respectively were used as coating solution . Propylene glycol, PEG400 and triacetin of 10, 20 and 30% w/w of chitosan were added as plasticizer. They could form glossy yellowish film coating upon propranolol HCl tablets with pan-spray method. The plasticized coated tablets with the higher M.W. of chitosan H exhibited slower drug release than those coated with plasticized the lower M.W. of chitosan M and L respectively. For plasticized coated tablets with propylene glycol, the coated tablets of plasticized combined chitosan L and H showed slowest drug release except plasticized coated tablets with propylene glycol 10%. For plasticized coated tablets with chitosan L, M and H, as the amount of propylene glycol increased, the drug release was faster, but the result was reversed in coated tablets with PEG400 and triacetin. The weight variation, friability, defects, hardness, disintegration time were also investigated. The physical appearance, IR spectra, X-ray diffraction, film swelling, moisture sorption and tensile properties of free films prepared from coating solutions were used to study the properties of chitosan free films and related to the properties of film on coated tablets. Incompatibility between chitosan and PEG400, and chitosan and triacetin were found in free films and on coated tablets. From IR spectra, they indicated that chitosan acetate might be formed after drying coating solutions. The dominantly slower drug release of coated tablets after kept at room temperature and exposure to accelerated condition might due to the hydrolysis of chitosan acetate.

ภาควิชา เภสชอุตสาหกรรม ลายมือชื่อนิสิต ภูติ สาขาวิชา เภสชอุตสาหกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ภูติ ภูติ ภูติ ภูติ วิจาร สายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม



Acknowledgements

I would like to express my sincere gratitude and appreciation to my advisor, Associate Professor Dr. Garnpimol C. Ritthidej for her invaluable advices, attention and encouragement throughout this study.

I am very grateful to Assistant Professor Dr Chamnan Patarapanich, Dr. Mitr Pathipvanich and Assistant Professor Dr. Usa Glagasigij, Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University for the time they devoted to assist help the discussion and suggestion on this study.

I also wish to express my gratitude to all Graduate Committee for their helpful comments, and to Assistant Professor Dr. Poj Kulvanich, Head of the Department of Industrial Pharmacy, for his encouragement and providing me with the opportunity to study this program.

A special appreciation is extended to The Institute of Polymer Service, Faculty of Science, Mahidol University for their support in providing some laboratory facilities.

My grateful appreciation is also expressed to Mrs. Archara Sangariyavanich and Mr. Suriya Puncha, Physic Division, Office of Atomic Energy for Peace for their generous assistance in evaluation X-ray diffraction results.

I am indebted to the graduate school, Chulalongkorn University for granting partial support to fulfill this project.

Contents

	Page
Thai Abstract	IV
English Abstract	V
Acknowledgement	VI
List of Tables	VIII
List of Figures	XI
Chapter	
I. General Background	1
II. Experiment	4
III. Results	57
IV. Discussion and Conclusion	163
References	176
Appendices	195
Vitae	265

LIST OF TABLES

Tab	Table Table	
1	The advanges of the film coating compared to the sugar coating	3
2	Types of the equipment for tablet coating	5
3	The polymeric film evaluation	22
4	The coated tablet evaluation	23
5	Method of determination the molecular weight of chitosan	27
6	Method of determining the degree of deacetylation	29
7	Solubility of chitosan in various acids	30
8	The compositions of propranolol HCl core tablet	44
9	Some properties of chitosan L, M, and H	47
10	Formulation of film coating solutions	50
11	The relative viscosity of chitosan solutions	5 8
12	The apparent viscosity of chitosan solutions	59
13	The pH values of chitosan solutions	62
14	The data of weight and thickness increase, and tablet appearence and defects	65
15	The uniformity of content of core and coated tablets after exposure to accelerated condition	124
16	The color, transparency, bleeding and detachability of free films	126

Tak	ole	Page
17	The differences of absorption bands observed in IR spectra	135
18	Peak height ratios from the IR spectra	136
19	The summary of melting point peaks and weight loss of chitosan powders and free films	152
20	The moisture sorption of free films	154
21	The ultimate tensile strength and percentage of elongation of free film	162
22	Calibration data of propranolol HCl in dilute (1:100) solution at 289 nm	197
23	Calibration data of propranolol HCl in absolute methano at 290 nm	ol 198
24	The data of efflux time and density of deionized water architosan solutions	nd 1 9 9
25	The weight variation of core and coated tablets(cont.).	205
26	The thickness of core and coated tablets	209
27	The percentage of friability of core and coated tablets.	213
2 8	The hardness of core and coated tablets	214
29	The disintegration time of core and coated tablets	217
30	Dissolution data of propranolol HCl from core and coate tablets	d 22 1
31	The data of film swelling in deionized water(swelling index (w))	229
32	The data of film swelling in dilute HCl solution(swelling index (w))	232

Table		Page
33	The data of film swelling in deionized water (swelling index(v))	235
34	The data of film swelling in dilute HCl(1:100) solution (swelling index(v))	247
35	The ultimate tensile strength and percentage of elongation of free films	259

LIST OF FIGURES

Fig	ure	Page
1	Film cracking, edge splitting and bridging of the intagliation	11
2	The lubricity theory of plasticization. A. polymer-polymer bonds are preferred B. polymer-plasticizer bonds are preferred	16
3	Sources of free volume for plasticization	16
4	The stress strain curve of a polymer film	22
5	Structure formula of chitosan	25
6	The predicted structure of Cu- chitosan complex	31
7	The structure formula of propylene glycol	37
8	The structure formula of triacetin	38
9	The structure formula of propranolol HCl	39
10	The plots between ln η_{rel} /conc and conc of chitosan solutions.	58
11	The plot between the apparent viscosity and concentration of chitosan solutions	60
12	The pH concentration profiles of chitosan solutions.	63
13	The percentage of friability of core and coated tablet (key:A-After coating, B-After kept at different condition	n). 68
14	The hardness of core and coated tablets(key:A-After coating, B-After kept at different condition)	69
15	The disintegration time of core and coated tablets (key: A-After coating B-After kept at different condition)	n) 71

Figu	ire	Page
16	The dissolution profiles of propranolol HCl from core, LO, M0, H0 and LH0	74
17	The dissolution profiles of propranolol HCl from coated tablets plasticized with propylene glycol (key:A-10%, B-20%, C-30%)	75
18	The dissolution profiles of propranolol HCl from coated tablets plasticized with PEG 400(key:A-10%, B-20%, C-30%)	76
19	The dissolution profiles of propranolol HCl from coated tablets plasticized with triacetin (key:A-10%, B-20%, C-30%)	77
20	The dissolution profiles of propranolol HCl from tablets coated with unplasticized and plasticized chitosan L(key:A-10%, B-20%, C-30%)	80
21	The dissolution profiles of propranolol HCl from tablets coated with unplasticized and plasticized chitosan M(key:A-10%, B-20%, C-30%)	81
22	The dissolution profiles of propranolol HCl from tablets coated with unplasticized and plasticized chitosan H(key:A-10%, B-20%, C-30%)	82
23	The dissolution profiles of propranolol HCl from tablets coated with unplasticized and plasticized chitosan L (key:A-propylene glycol, B-PEG400, C-triacetin)	85
24	The dissolution profiles of propranolol HCl from tablets coated with unplasticized and plasticized chitosan M (key:A-propylene glycol, B-PEG400, C-triacetin).	86
25	The dissolution profiles of propranolol HCl from tablets coated with unplasticized and plasticized chitosan H (key:A-propylene glycol, B-PEG400, C-triacetin)	87

Figu	ire	Page
26	The dissolution profiles of propranolol HCl from tablets coated with unplasticized and plasticized chitosan LH.	88
27	The dissolution profiles of propranolol HCl from INDERAL and core tablet after kept at different condition.	88
28	The dissolution profiles of propranolol HCl from coated tablet after kept at different condition(key: A-L0, B-M0, C-H0)	90
29	The dissolution profiles of propranolol HCl from coated tablet after kept at different condition(key:A-LH0, B-LA10)	91
30	The dissolution profiles of propranolol HCl from coated tablet after kept at room temperature for 1 week.	92
31	The dissolution profiles of propranolol HCl from coated tablet after exposure to accelerated condition	92
32	The appearance of coated tablet(LHO)(key:A-low magnification, B-high magnification, C-in deionized water for 5 minutes)	94
33(1	The appearance of coated tablet(LH0)(key:A-after kept at room temperature for 1 week, B-after exposure to accelerated condition, C-after exposure to accelerated condition and dissolution test)	d 95
33(2	2)The appearance of coated tablets after exposure to accelerated condition and dissolution test(key:A-L0, B-M0, C-H0, D-LA10)	95
34	The photomicrographs of core tablet(key:A-crown*75, B-crown*2000, C-edge*75)	97
35	The photomicrographs of coated tablet(key:A-C(L0) (A-crown*75, B-crown*2000, C-edge*75), D-F(LA10) (D-crown*75, E-crown*2000, F-edge*75))	98

Figu	re	Page
36	The photomicrographs of coated tablet(key:A-C(LA20) (A-crown*75, B-crown*2000, C-edge*75), D-F(LA30) (D-crown*75, E-crown*2000, F-edge*75))	99
37	The photomicrographs of coated tablet(key:A-C(LB10) (A-crown*75, B-crown*2000, C-edge*75), D-F(LB20) (D-crown*75, E-crown*2000, F-edge*75))	100
38	The photomicrographs of coated tablet(key:A-C(LB30) (A-crown*75, B-crown*2000, C-edge*75), D-F(LC10) (D-crown*75, E-crown*2000, F-edge*75))	101
39	The photomicrographs of coated tablet(key:A-C(LC20) (A-crown*75, B-crown*2000, C-edge*75), D-F(LC30) (D-crown*75, E-crown*2000, F-edge*75))	102
40	The photomicrographs of coated tablet(key:A-C(M0) (A-crown*75, B-crown*2000, C-edge*75)), D-F(MA10) (D-crown*75, E-crown*2000, F-edge*75)	104
41	The photomicrographs of coated tablet(key:A-C(MA20) (A-crown*75, B-crown*2000, C-edge*75), D-F(MA30) (D-crown*75, E-crown*2000, F-edge*75))	105
42	The photomicrographs of coated tablet(key:A-C(MB10) (A-crown*75, B-crown*2000, C-edge*75), D-F(MB20) (D-crown*75, E-crown*2000, F-edge*75))	106
43	The photomicrographs of coated tablet(key:A-C(MB30) (A-crown*75, B-crown*2000, C-edge*75), D-F(MC10) (D-crown*75, E-crown*2000, F-edge*75))	107
44	The photomicrographs of coated tablet(key:A-C(MC20) (A-crown*75, B-crown*2000, C-edge*75), D-F(MC30) (D-crown*75, E-crown*2000, F-edge*75))	108
45	The photomicrographs of coated tablet(key:A-C(H0) (A-crown*75, B-crown*2000, C-edge*75), D-F(HA10) (D-crown*75, E-crown*2000, F-edge*75))	109

Fig	ture	Page
46	The photomicrographs of coated tablet(key:A-C(HA20) (A-crown*75, B-crown*2000, C-edge*75), D-F(HA30) (D-crown*75, E-crown*2000, F-edge*75))	110
47	The photomicrographs of coated tablet(key:A-C(HB10) (A-crown*75, B-crown*2000, C-edge*75), D-F(HB20) (D-crown*75, E-crown*2000, F-edge*75))	111
48	The photomicrographs of coated tablet(key:A-C(HB30) (A-crown*75, B-crown*2000, C-edge*75), D-F(HC10) (D-crown*75, E-crown*2000, F-edge*75))	112
49	The photomicrographs of coated tablet(key:A-C(HC20) (A-crown*75, B-crown*2000, C-edge*75), D-F(HC30) (D-crown*75, E-crown*2000, F-edge*75))	113
50	The photomicrographs of coated tablet(key:A-C(LH0) (A-crown*75, B-crown*2000, C-edge*75), D-F(LHA10) (D-crown*75, E-crown*2000, F-edge*75))	114
51	The photomicrographs of coated tablet(key:A-C(LHA20 (A-crown*75, B-crown*2000, C-edge*75), D-F(LHA30) (D-crown*75, E-crown*2000, F-edge*75))) 115
52	The photomicrographs of coated tablet(key:A-C(L0 S) (A-crown*75, B-crown*2000, C-edge*75), D-F(L0 S after dissolution test)(D-crown*75, E-crown*2000, F-edge*75))	118
53	The photomicrographs of coated tablet(key:A-C(LA10 S (A-crown*75, B-crown*2000, C-edge*75), D-F(LA10 S after dissolution)(D-crown*75, E-crown*2000, F-edge*75))) 119
54	(A-crown*75, B-crown*2000, C-edge*75), D-F(M0 S afterdissolution)(D-crown*75, E-crown*2000,	100
	F-edge*75))	120

Figu	gure	
55	The photomicrographs of coated tablet(key:A-C(H0 S) (A-crown*75, B-crown*2000, C-edge*75), D-F(H0 S after dissolution)(D-crown*75, E-crown*2000, F-edge*75))	121
56	The photomicrographs of coated tablet(key:A-C(LH0 S) (A-crown*75, B-crown*2000, C-edge*75), D-F(LH0 S) after dissolution)(D-crown*75, E-crown*2000, F-edge*75))	122
57	The prepared free films(key:A-L0, B-M0, C-H0)	127
58	IR spectra or chitosan powders(key:A-L(J), B-L, C-M, D-H)	129
59	IR spectra(key: A-acetic acid, B-triacetin)	130
60	IR spectra(key:A-propylene glycol, B-PEG400)	131
61	IR spectra of free films(key:A-L0, B-LA20, C-LB20, D-LC20)	132
62	IR spectra of free films(key:A-M0, B-MA20, C-MB20, D-MC20)	133
63	IR spectra of free films(key:A-H0, B-HA20, C-HB20, D-HC20)	134
64	X-ray diffractrograms of chitosan powders(key:A-L, B-M, C-H)	138
65	X-ray diffractrograms of unplasticized free films (key:A-L0, B-M0, C-H0, D-LH0)	139
66	X-ray diffractrograms of chitosan L powder and unplasticized and plasticized free films with propylene glycol(key:A-L, B-L0,C- LA10, D-LA20, E-LA30)	e 140

Figu	Figure Pag	
67	X-ray diffractrograms of chitosan L powder and unplasticized and plasticized free films with PEC-400 (key:A-L, B-L0,C- LB10, D-LB20, E-LB30)	141
68	X-ray diffractrograms of chitosan L powder and unplasticized and plasticized free films with triacetin (key:A-L, B-L0,C- LC10, D-LC20, E-LC30)	142
69	X-ray diffractrograms of chitosan M powder and unplasticized and plasticized free films (key:A-M B-M0,C- MA20, D-MB20, E-MC20)	143
70	X-ray diffractrograms of chitosan H powder and unplasticized and plasticized free films (key:A-H, B-H0,C- HA20, D-HB20, E-HC20)	144
71	X-ray diffractrograms of chitosan LH free films (key:A-LH, B-LHA20)	145
72	DTA thermograms of chitosan L powder and free films (key:A-L, B-L0, C-LA20, D-LB20, E-LC20)	149
73	DTA thermograms of chitosan M powder and free films (key:A-M, B-M0, C-MA20, D-MB20, E-MC20)	150
74	DTA thermograms of chitosan H powder and free films (key:A-H, B-H0, C-HA20, D-HB20, E-HC20)	151
75	The weight swelling index(w) of free films determined by measurement the weight difference(key:A-in deionized water, B-in dilute HCl(1:100) solution)	156
76	The volume swelling index(v) of free films determined by measurement the volume difference(key:A-in deionized water, B-in dilute HCl(1:100) solution)	158
77	The ultimate tensile strength of free films(key:A - LA,LB,LC, MA, MB, MC free films, B-HA, HB,HC, LHA free films)	160

Figure		Page	
78	The percentage of elongation of free films(key:A-LA, LB,LC, MA, MB, MC free films, B-HA, HB,HC,LHA free films).	161	
79	The stress-strain curves of free films(key:A-L0, E-M0, C-H0)	162	
80	Calibration curve of propranolol hydrochloride in dilute HCl(1:100) solution at 289 nm	197	
81	Calibration curve of propranolol hydrochloride in absolute methanol at 290 nm	198	

LIST OF ABBREVIATIONS

μ	=	micrometer
$o_{\mathbf{c}}$	=	degree centigrade
A	=	propylene glycol
avg	===	average
В	=	PEG400
C	=	triacetin
cm	=	centimeter
cps	=	centripoise
DTA	=	differential thermal analysis
Fig	=	figure
g	=	gram
H	=	chitosan H
IR	=	infrared spectra
Kg	=	kilogram
Kp	=	kilo pound
L	=	chitosan L
L(J)	=	chitosan L from Japan
L0	=	unplasticized free film of
		chitosan L
LA10	=	plasticized free film of
		chitosan L with propylene
		glycol 10% w/w
LH0	=	unplasticized free film of
		combined chitosan L and H
M	=	chitosan M
mg	=	milligram
min	=	minute
ml	=	mililitre
mm	=	millimeter
mPa.s	=	millipascal second
PEG	=	polyethylene glycol
R	=	after kept at room
		temperature for 1 week
r.p.m.	=	revolutions per minute
1		condition
S	=	after exposure to accelerated
		condition
SD	=	standard deviation
SEM	=	scanning electron
		photomicrograph
		Protomiorograph