การพัฒนายาเม็ดไดโคลฟิแนคโซเดียมชนิดออกฤทธิ์นาน จากโซลิดดิสเพอร์ชันแบบพ่นแห้งด้วยวิธีออพติไมเซชัน

นายเพียรกิจ แดงประเสริฐ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรดุษฎีบัณฑิต
ภาควิชาเภสัชกรรมและเภสัชอุตสาหกรรม
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2538

ISBN 974-631-568-4

DEVELOPMENT OF DICLOFENAC SODIUM CONTROLLED RELEASE TABLET FROM SOLID DISPERSION BY SPRAY DRYING USING OPTIMIZATION METHOD

MR. PIENKIT DANGPRASIRT

A Thesis Submitted in Partial Fulfilment of the Requirements
for the Degree of Doctor of Philosophy
Department of Pharmacy and Manufacturing Pharmacy
Graduate School
Chulalongkorn University
1995

ISBN 974-631-568-4

Thesis Title	Development of Diclofenac Sodium Controlled Release Tablet from Solid Dispersion by Spray Drying Using Optimization Method
By	Pienkit Dangprasirt
Department	Pharmacy and Manufacturing Pharmacy
Thesis Advisor	Associate Professor Garnpimol C. Ritthidej, Ph. D.
Thesis Co-Advisor	Associate Professor Sunibhond Pummangura, Ph. D.

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

Santi Thoongsuwan
..... Dean of Graduate School
(Associate Professor Santi Thoongsuwan, Ph. D.)

Thesis Committee

P Kulvanich ..... Chairman
(Assistant Professor Poj Kulvanich, Ph. D.)

Garnpimol C. Ritthidej ..... Thesis Advisor
(Associate Professor Garnpimol C. Ritthidej, Ph. D.)

Sunibhond Pummangura ..... Thesis Co-Adivsor
(Associate Professor Sunibhond Pummangura, Ph. D.)

Narong Sarisuta ..... Member
(Associate Professor Narong Sarisuta, Ph. D.)

Panida Vayumhasuwan ..... Member
(Dr. Panida Vayumhasuwan, Ph. D.)

เพียรกิจ แดงประเสริฐ : การพัฒนายาเม็ดไดโคลฟิแนคโซเดียมชนิดออกฤทธิ์นานจากโซลิดดิสเพอร์ชันแบบพ่นแห้งด้วยวิธีออพติไมเซชัน (DEVELOPMENT OF DICLOFENAC SODIUM CONTROLLED RELEASE TABLET FROM SOLID DISPERSION BY SPRAY DRYING USING OPTIMIZATION METHOD) อ. ที่ปรึกษา : รศ.ดร. กาญจน์พิมล ฤทธิเดช, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ.ดร. สุนิพนธ์ ภุมมางกูร, 287 หน้า. ISBN 974-631-568-4

ไดโคลฟิแนคโซเดียมโซลิดดิสเพอร์ชันชนิดออกฤทธิ์นานซึ่งเตรียมจากการพ่นแห้งโดยใช้ตัวพาเดียวคือ ethylcellulose (EC), methacrylic acid copolymer (Eudragit), chitosan, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), carbomer และตัวพาร่วมคือ EC-chitosan ในบรรดาระบบโซลิดดิสเพอร์ชันที่เตรียมขึ้นจากตัวยาและตัวพาเดียวในอัตราส่วน 3:1 ระบบของ chitosan มีการละลายของยาช้าที่สุด รองลงมาได้แก่ระบบของ Eudragit, EC, HPMC และ carbomer ตามลำดับ ระบบที่ใช้ EC-chitosan เป็นตัวพาร่วมแสดงผลยับยั้งการละลายของยามากกว่าระบบที่ใช้ EC หรือ chitosan ตามลำพังเป็นตัวพา

มาทริกซ์แบบ Hadamard H[8] ได้ใช้เพื่อประเมินผลของพารามิเตอร์สี่ประการได้แก่ ปริมาตรของของเหลวที่นำไปพ่นแห้ง ปริมาณของ absolute ethanol, EC และ chitosan ที่มีต่อการละลายของไดโคลฟิแนคโซเดียมโซลิดดิสเพอร์ชันซึ่งเตรียมจาก EC-chitosan ออพติไมเซชันโดยอาศัยโปรแกรมคอมพิวเตอร์แบบการฉุดถอยพหุคูณเชิงเส้น และแบบ feasibility ได้ใช้กำหนดปริมาณที่เหมาะสมของพารามิเตอร์เหล่านั้น สภาวะที่เหมาะสมในการเตรียมไดโคลฟิแนคโซเดียมโซลิดดิสเพอร์ชันโดยการพ่นแห้งซึ่งประกอบด้วยตัวยา 10 กรัม ได้แก่ ปริมาตรของของเหลวที่นำไปพ่นแห้ง 200 มิลลิลิตร สัดส่วนของ absolute ethanol เท่ากับ 0.7 ปริมาณของ EC 2.5 กรัม และปริมาณของ chitosan 0.02 กรัม

ไดโคลฟิแนคโซเดียมโซลิดดิสเพอร์ชันที่เหมาะสมซึ่งเตรียมขึ้น ได้พัฒนาเป็นยาเม็ดโดยวิธีตอกโดยตรง ออพติไมเซชันโดยอาศัยการออกแบบการทดลองแบบ central composite และการถดถอยพหุคูณได้ใช้เพื่อศึกษาอิทธิพลของพารามิเตอร์สี่ประการ ที่มีต่อคุณสมบัติทางกายภาพและการละลายของยาเม็ด พารามิเตอร์ดังกล่าวได้แก่ แรงที่ใช้ตอกยา ปริมาณของแป้งข้าวเจ้าชนิดพ่นแห้ง (Era-Tab®) ปริมาณของ croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol®) และปริมาณของ magnesium stearate ได้ทำการค้นหาปริมาณที่เหมาะสมของพารามิเตอร์ดังกล่าว และนำไปตั้งตำรับยาเม็ดไดโคลฟิแนคโซเดียมชนิดออกฤทธิ์นานที่เหมาะสม สภาวะที่เหมาะสมสำหรับผลิตยาเม็ดดังกล่าวซึ่งประกอบด้วยตัวยา 100 มิลลิกรัมได้แก่ แรงที่ใช้ตอก 700 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว ปริมาณ Era-Tab 194.8 มิลลิกรัมต่อเม็ด ปริมาณ Ac-Di-Sol 6.4 มิลลิกรัมต่อเม็ด และปริมาณ magnesium stearate 1.6 มิลลิกรัมต่อเม็ด

ไดโคลฟิแนคโซเดียมโซลิดดิสเพอร์ชัน และยาเม็ดไดโคลฟิแนคชนิดออกฤทธิ์นานที่เหมาะสมได้ยืนยันถึงความถูกต้องโดยการวิเคราะห์เชิงสถิติ ลักษณะการละลายของทั้งสองที่ได้จากการทดลองเมื่อเทียบกับลักษณะการละลายที่ทำนายไว้ พบว่าอยู่ในขอบเขตของระดับความเชื่อมั่น 99% ลักษณะการละลายของยาเม็ดที่เหมาะสมคล้ายคลึงกับที่ได้จากโซลิดดิสเพอร์ชันที่เหมาะสม Scanning electron microscope, differential thermal analysis และ X-ray diffraction ได้ใช้เพื่อศึกษาความสมบูรณ์ของการเกิดโซลิดดิสเพอร์ชัน กลไกในการปลดปล่อยตัวยาจากทั้งไดโคลฟิแนคโซเดียมและยาเม็ดที่เหมาะสมคือการควบคุมโดยการแพร่

ภาควิชา เภสัชกรรม-เภสัชอุตสาหกรรม ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2537 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

C375377 : MAJOR PHARMACEUTICS
KEY WORD: DICLOFENAC SODIUM/ SOLID DISPERSION/ SPRAY DRY/ OPTIMIZATION/ CONTROLLED RELEASE
PIENKIT DANGPRASIRT : DEVELOPMENT OF DICLOFENAC SODIUM CONTROLLED RELEASE TABLET FROM SOLID DISPERSION BY SPRAY DRYING USING OPTIMIZATION METHOD. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. GARNPIMOL C. RITTHIDEJ, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR : ASSO. PROF. SUNIBHOND PUMMANGURA, Ph. D. 287 pp. ISBN 974-631-568-4

Diclofenac sodium (DS) controlled release solid dispersions were prepared by spray drying using ethylcellulose (EC), methacrylic acid copolymer (Eudragit), chitosan, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), and carbomer as single carriers and EC-chitosan as combined carriers. Among solid dispersions of 3:1 drug:single carrier, the system of chitosan exhibited the slowest dissolution followed by the systems of Eudragit, EC, HPMC, and carbomer, respectively. Combined carriers of EC-chitosan exhibited higher dissolution retarding effect than single carrier of EC or chitosan.

An Hadamard matrix H[8] was employed to estimate the main effects of four parameters; spray feeding volume and contents of absolute ethanol, EC, and chitosan, on dissolution of DS:(EC+chitosan) solid dispersions. Optimization strategy using multiple linear regression and a feasibility computer program was utilized to obtain the optimum quantities of the four parameters that would result in a required DS controlled release solid dispersion. An optimum set of conditions for preparing spray-dried DS controlled release solid dispersion, containing 10 g of drug, were spray feeding volume of 200 ml, absolute ethanol fraction of 0.7, ethylcellulose content of 2.5 g, and chitosan content of 0.02 g.

The optimum DS solid dispersion was prepared and formulated into tablet dosage form by direct compression. Optimization strategy using a central composite design and multiple regression was used to study the influences of four parameters; compression force, the amount of spray-dried rice starch (Era-Tab®), croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol®), and magnesium stearate, on tablet physical properties and dissolution. The optimum conditions of those parameters were searched and an optimum DS controlled release tablet formulation was formulated. An optimum condition in preparing DS controlled release tablet, containing 100 mg of drug, was found to be compression force of 700 psi, Era-Tab content of 194.8 mg per tablet, Ac-Di-Sol content of 6.4 mg per tablet, and magnesium stearate content of 1.6 mg per tablet.

The optimum DS solid dispersion and tablet were prepared and validated by statistical analysis. Their experimental dissolution profiles lied almost completely within the 99% confidence band of their predicted dissolution profiles. The dissolution profile of the optimized DS controlled release tablet was similar to that of the optimized DS controlled release solid dispersion. Scanning electron microscope, differential thermal analysis and X-ray diffraction were used to study the completion of solid dispersion formation. The mechanisms of drug release from the optimum DS controlled release solid dispersion and tablet were found to be diffusion controlled.

ภาควิชา เภสัชกรรม-เภสัชอุตสาหกรรม ลายมือชื่อนิสิต Pienkit Dangprasirt

สาขาวิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา Garnpimol C. Ritthidej

ปีการศึกษา 2537 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม Sunibhond Pummangura

ACKNOWLEDGEMENT

I express my sincere gratitude to my advisor, Dr. Garnpimol C. Ritthidej, for her assistance and encouragement througout five years of my long-term study. Without her valuable advices, this investigation would not be accomplished.

My appreciation also goes to my co-advisor, Dr. Sunibhond Pummangura, for his helpful suggestions on this study.

This investigation was supported in part by a grant from the Graduate School, Chulalongkorn University, to which I am grateful.

Finally, I wish to express my thanks to all instructors in the Department of Manufacturing Pharmacy and the Department of Pharmacy for all knowledges I am inherited.

CONTENTS

LIST OF TABLES

Table Page

Table Page

Table Page

Table Page

Table Page

Table Page

Table Page

Table Page

Table Page

Table Page

Table Page

Table Page

LIST OF FIGRURES

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

ABBREVIATIONS

°C	celcius degree
cc	cubic centimeter
cps	centripoise
Cu	Copper
DTA	differential thermal analysis
DS	Diclofenac sodium
EC	Ethylcellulose
g	gram
HPMC	Hydroxypropyl methylcellulose
hr	hour
kV	kilo volt
mg	milligram
min	minute
ml	milliliter
N	normal
nm	nanometer
psi	pound per square inch
rpm	revolution per minute
UV	ultraviolet
µg	microgram
µV	microvolt