ลักษณะการปลดปล่อยตัวยาที่มีค่าการละลายต่างกันจากเมทริกซ์เพลเลทที่ประกอบด้วยกลีเซอร์ไรด์

นางสาว เบญจวรรณ แจ่มใส

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชอุตสาหกรรม ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2544
ISBN 974-17-0560-3

RELEASE CHARACTERISTICS OF DRUG HAVING DIFFERENT SOLUBILITIES FROM MATRIX PELLETS CONTAINING GLYCERIDES

Miss Benchawan Chamsai

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Sciences in Pharmacy
Department of Manufacturing Pharmacy
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University
Academic Year 2001

ISBN 974-17-0560-3

Thesis Title	Release Characteristics of Drug Having Different Solubilities from Matrix Pellets Containing Glycerides
By	Miss Benchawan Chamsai
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

Boonyong Tantisira ..... Dean of Faculty of Pharmaceutical Sciences

(Associate Professor Boonyong Tantisira, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

Garnpimol C. Ritthidej ..... Chairman

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

P. Kulvanich ..... Thesis Advisor

(Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

Panida Vayumhasuwan ..... Member

(Assistant Professor Panida Vayumhasuwan, Ph.D.)

..... Member

(Narueporn Sutanthavibul, Ph.D.)

เบญจวรรณ แจ่มใส : ลักษณะการปลดปล่อยตัวยาที่มีค่าการละลายต่างกันจากเมทริกซ์เพลเลทที่ประกอบด้วยกลีเซอไรด์. (RELEASE CHARACTERISTICS OF DRUG HAVING DIFFERENT SOLUBILITIES FROM MATRIX PELLETS CONTAINING GLYCERIDES) อ. ที่ปรึกษา : รศ.ดร. พจน์ กุลวานิช, 193 หน้า, ISBN 974-17-0560-3.

ศึกษาคุณสมบัติการปลดปล่อยของยาที่มีค่าการละลายต่างกัน 2 ชนิด (โพรพราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์ และไดโคลฟิแนค โซเดียม) จากกลีเซอไรด์เมทริกซ์เพลเลทที่เตรียมขึ้นด้วยเทคนิคเอกซ์ทรูชันสเฟียโรไนเซชัน โดยใช้กลีเซอริลโมโนสเตียเรต ไฮโดรจีเนตเทตคอตตอนซีดออย (ลูบริแทบ) และกลีเซอริลบีฮีเนต (คอมไพรตอล) เป็นสารก่อเมทริกซ์ แลคโตส และ ไมโครคริสตัลลีนเซลลูโลส (อะวิเซลพีเอช 101) เป็นสารช่วยในกระบวนการทำเพลเลท รวมทั้งศึกษาปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการปลดปล่อยยา คือ ปริมาณของกลีเซอไรด์ ปริมาณของตัวยาสำคัญในเพลเลท ขนาดของเพลเลท และกระบวนการอบเพลเลทที่ได้ เพลเลทของโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์ไม่สามารถยืดเวลาการปลดปล่อยของตัวยาได้ ยกเว้นในสูตรตำรับที่ประกอบด้วย คอมไพรตอล สามารถยืดเวลาการปลดปล่อยออกไปได้ถึง 8 ชั่วโมง ไดโคลฟิแนค โซเดียมเพลเลทมีการปลดปล่อยตัวยาต่ำกว่า 3 เปอร์เซ็นต์ในตัวกลางที่เป็นกรดเนื่องจากมีค่าการละลายที่ต่ำมาก แต่ในสภาวะที่เป็นด่างเพลเลทที่เตรียมด้วยกลีเซอไรด์ทั้ง 3 ชนิดสามารถยืดระยะเวลาการปลดปล่อยตัวยาได้ถึง 12 ชั่วโมง เพลเลทที่มีขนาดเล็กจะมีการปลดปล่อยตัวยาเร็วกว่าขนาดใหญ่ การเติมพอลิเอทิลิน ไกลคอล 1450 (พีอีจี 1450) และพอลิซอร์เบต 80 (ทวีน 80) ลงในไดโคลฟิแนค โซเดียมเพลเลท ไม่มีผลต่อการเพิ่มการปลดปล่อยตัวยาในตัวกลางที่เป็นกรด เมื่อนำโพรพราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์เพลเลทมาอบในเครื่องอบแห้งแบบฟลูอิดไดซ์เบด พบว่าสามารถลดอัตราการปลดปล่อยตัวยาจากเพลเลทที่ประกอบด้วยลูบริแทบได้เมื่อเปรียบเทียบกับเพลเลทที่ไม่ได้อบ สามารถสรุปได้ว่ากลีเซอไรด์เมทริกซ์เพลเลทเหมาะสมสำหรับระบบที่ประกอบด้วยตัวยาที่มีค่าการละลายน้ำต่ำ การนำเพลเลทเมทริกซ์ไปตอกอัดเป็นเม็ดจะช่วยยืดระยะเวลาการปลดปล่อยตัวยาออกไปได้ทั้งในโพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์และไดโคลฟิแนค โซเดียม

ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม ลายมือชื่อนิสิต เบญจวรรณ แจ่มใส

สาขาวิชา เภสัชอุตสาหกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา

ปีการศึกษา 2544 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

4276573133 : MAJOR MANUFACTURING PHARMACY
KEY WORD : PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE / DICLOFENAC SODIUM / PELLETS MATRIX / GLYCERIDES
BENCHAWAN CHAMSAI : RELEASE CHARACTERISTICS OF DRUG HAVING DIFFERENT SOLUBILITIES FROM MATRIX PELLETS CONTAINING GLYCERIDES. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. POJ KULVANICH, Ph.D., 193 pp. ISBN 974-17-0560-3

The release properties of drug having different solubilities (propranolol hydrochloride and diclofenac sodium) from the glycerides matrix pellets were investigated. The pellets were prepared using extrusion and spheronization technique. Glyceryl monostearate, hydrogenated cottonseed oil (Lubritab®) and glyceryl behenate (Compritol®ATO 888) were used as matrix forming agents. Lactose and microcrystalline cellulose (Avicel®PH 101) were chosen as pelletization aids. The following factors that might influence the drug release were examined: amounts of glycerides, drug loadings, sizes of pellet, and pellets curing process. The glycerides pellets of propranolol hydrochloride could not provide the prolonged drug release except the formulation containing Compritol®ATO 888 that could maintain the release for eight hours. Due to its very low solubility in acidic medium, diclofenac sodium pellets exhibits lower than 3 percent release in 0.1 N HCl throughout the duration of twelve hours, while could give sustained action for twelve hours in phosphate buffer pH 6.8 with all glycerides employed. Smaller sizes of the pellets were found to give the faster release of the drugs. The addition of polyethylene glycol 1450 (PEG 1450) and polysorbate 80 (Tween® 80) into diclofenac sodium pellets did not exerted an increasing effect on drug release in acidic medium. Following the curing of propranolol hydrochloride matrix pellets in fluidized bed dryer, only Lubritab® containing pellets showed reduction of drug release compared with uncured pellets. It could be concluded that the glyceride pellets matrix might be suitable for low solubility drug substance. If more prolonged release action is required, the pellets should be compressed into the tablet matrices. As it was shown, the matrix tablets prepared by compression of the pellets provided the better-sustained release actions of both propranolol hydrochloride and diclofenac sodium.

Department Manufacturing Pharmacy Student's name Benchawan Chamsai
Field of study Industrial Pharmacy Advisor's name P. Kulvanich
Academic year 2001 Co-advisor's name.....

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor, Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D. for his invaluable advice, guidance, encouragement and understanding throughout this study. His kindness, helpfulness and patience are also deeply appreciated.

Special acknowledgements are given to National Metal and Materials Technology Center (MTEC), National Science and Technology Development Agency, Thailand for supporting in x-ray diffractometry and Image Analyzer evaluation.

A special appreciation is also given to the Graduate School, Chulalongkorn University for granting partial financial support to fulfill this investigation.

The special thank is given to all staffs in the Department of Manufacturing Pharmacy for their encouragement and kindness in the experimental work.

Finally, I would like to express my plentiful gratitude to my parents for their eternal love, care, and understanding throughout my life.

CONTENTS

LIST OF TABLES

LIST OF TABLES (cont.)

LIST OF TABLES (cont.)

LIST OF TABLES (cont.)

LIST OF FIGURES

LIST OF FIGURES (cont.)

LIST OF FIGURES (cont.)

LIST OF FIGURES (cont.)

LIST OF FIGURES (cont.)

LIST OF FIGURES (cont.)

LIST OF ABBREVIATIONS

°C	degree Celsius
DI	deionized
DS	diclofenac sodium
DSC	differential scanning calorimetry
e.g.	exampli gratia (for example)
et al.	Et alli, and others
g	gram(s)
GMS	glyceryl monostearate
HCl	hydrochloric acid or hydrochloride
hr	hours
IR	infrared
k	rate constant
No.	number
MCC	microcrystalline cellulose (Avicel®PH 101)
mg	milligram(s)
min	minute(s)
ml	milliliter(s)
mm	millimeter(s)
%	percentage
PEG	polyethylene glycol
pH	the negative logarithm of the hydrogen ion concentration
pK_a	the negative logarithm of the dissociation constant
PL	propranolol hydrochloride
q.s.	make to volume
®	Registered
r^2	coefficient of determination
rpm	revolution per minute
RT	room temperature
SEM	Scanning Electron Microscope
µg	microgram
UV-VIS	ultraviolet-visible

LIST OF ABBREVIATIONS (cont.)

w/v	weight by volume
w/w	weight by weight
λ	wavelength
λ_{max}	wavelength of maximum absorbance
>	more than
<	less than