การพัฒนาเทคนิคการเคลือบรูปแบบผงแห้งสำหรับเพลเลท

นายจตุพล เจริญกิจไพบูลย์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชอุตสาหกรรม ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2546
ISBN 974-17-5363-2

DEVELOPMENT OF DRY POWDER COATING TECHNIQUE FOR PELLETS

Mr. Chatuphon Charoenkitpaiboon

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Industrial Pharmacy

Department of Manufacturing Pharmacy
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University

Academic Year 2003
ISBN 974-17-5363-2

Thesis Title	Development of dry powder coating technique for pellets
By	Mr. Chatuphon Charoenkitpaiboon
Department	Manufacturing Pharmacy
Thesis Advisor	Narueporn Sutanthavibul, Ph.D.
Thesis Co-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

..... Dean of Faculty of Pharmaceutical Sciences
(Associate Professor Boonyong Tantisira, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

..... Chairman
(Assistant Professor Wichein Thanindratarn, M.Sc. in Pharm.)

..... Thesis Advisor
(Narueporn Sutanthavibul, Ph.D.)

..... Thesis Co-advisor
(Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

..... Member
(Jittima Chatchawalsaisin, Ph.D.)

..... Member
(Sasitorn Kittivoravitkul, Ph.D.)

จตุพล เจริญกิจไพบูลย์ : การพัฒนาเทคนิคการเคลือบรูปแบบผงแห้งสำหรับเพลเลท (DEVELOPMENT OF DRY POWDER COATING TECHNIQUE FOR PELLETS) อ. ที่ปรึกษา: อ. ดร. นฤพร สุตัณฑวิบูลย์, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ. ดร. พจน์ กุลวานิช 270 หน้า. ISBN 974-17-5363-2.

การเคลือบในรูปแบบผงแห้งเป็นวิธีการเคลือบวิธีใหม่โดยใช้เพียงพอลิเมอร์ในรูปผงแห้งเท่านั้นและไม่มีการใช้ของเหลวใดๆ ตลอดกระบวนการผลิต วัตถุประสงค์ในการวิจัยนี้คือ เพื่อศึกษาความเป็นไปได้ในกระบวนการเคลือบในรูปแบบผงแห้งอย่างแท้จริงและศึกษาปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการเกาะติดของพอลิเมอร์บนสารแกน(เพลเลท) ปัจจัยที่ทำการศึกษาได้แก่ อัตราการใช้พอลิเมอร์ ปริมาณพอลิเมอร์ทั้งหมด ขนาดของเพลเลท ขนาดของพอลิเมอร์ ความขรุขระและความชื้นของพื้นผิวเพลเลทตั้งต้น และความเป็นไปได้ในการเคลือบเพลเลทชั้นที่สอง

โพรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์เพลเลทตั้งต้นเตรียมได้โดย วิธีเอกซ์ทรูชัน-สเฟียโรไนเซชัน และนำมาเคลือบด้วยพอลิเมอร์ออยดรากิต อี (Eudragit® E) ในรูปผงแห้งเมื่อใช้วิธีการเคลือบรูปแบบผงแห้งโดยการใช้หม้อเคลือบธรรมดา ออยดรากิต อี นั้นมีค่าอุณหภูมิแปรผ่านแก้ว (Tg) ต่ำ (45-50 องศาเซลเซียส) และมีคุณสมบัติการเกาะติดที่ดี มีการศึกษาถึงคุณสมบัติทางกายภาพและคุณสมบัติในการปลดปล่อยตัวยาจากเพลเลทตั้งต้น และเพลเลทที่ถูกเคลือบแล้ว จากการทดลองพบว่า การใช้พอลิเมอร์ในปริมาณที่สูงขึ้นสามารถทำให้พื้นผิวที่เคลือบเรียบขึ้น และเมื่อมีการควบคุมขนาดของเพลเลทให้คงที่ พอลิเมอร์ในรูปผงแห้งที่ใช้เคลือบที่มีขนาดเล็กกว่า จะให้ผลการเกาะติด การกระจายความร้อนที่ดี และการกระจายตัวของฟิล์มที่สม่ำเสมอกว่าพอลิเมอร์ขนาดใหญ่ และยังพบว่า เพลเลทตั้งต้นที่มีผิวขรุขระมากขึ้นจะทำให้ประสิทธิภาพในการเคลือบสูงขึ้น และในเพลเลทตั้งต้นที่มีความชื้นสูงอาจจะเป็นผลให้การเกาะติดของพอลิเมอร์ดีขึ้นได้ สำหรับการเคลือบเพลเลทชั้นที่สองนั้นให้ผลดีในการเพิ่มความหนาของชั้นฟิล์มแต่ทำให้เกิดลักษณะที่ไม่พึงประสงค์ในการเกาะติดกันของเพลเลทซึ่งเป็นผลมาจากความร้อนที่มีผลต่อการอ่อนนุ่มของพอลิเมอร์ที่เคลือบในชั้นแรก มีการศึกษาการเปลี่ยนแปลงทางด้านเคมีของแข็งของเพลเลทตั้งต้นและเพลเลทที่เคลือบแล้ว โดยวิธีฟูเรียร์แทรนส์ฟอร์มอินฟาเรดสเปกโตรสโคปี (FTIR) เอกซ์เรย์ดิฟแฟรคโทรเมทรี (XRPD) และดิฟเฟอเรนเชียลสแกนนิงแคลอริเมทรี (DSC) ไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางด้านเคมีของแข็งของทุกองค์ประกอบ และไม่เกิดความไม่เข้ากันระหว่างตัวยาและพอลิเมอร์หรือสารช่วยอื่นในสูตรตำรับ ดังนั้นเทคนิคการเคลือบในรูปแบบผงแห้งนี้จึงอาจเป็นทางเลือกหนึ่งในการเคลือบสารแกนในอนาคต โดยไม่มีการใช้น้ำหรือสารละลายอินทรีย์ที่เป็นอันตรายต่อสิ่งแวดล้อมเลย

ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม
สาขาวิชา เภสัชอุสาหกรรม
ปีการศึกษา 2546

ลายมือชื่อนิสิต จตุพล เจริญกิจไพบูลย์
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

4476557333 : MAJOR MANUFACTURING PHARMACY
KEY WORD: COATING PAN / CURING / DRY POWDER COATING / PELLETS /POLYMER

CHATUPHON CHAROENKITPAIBOON: DEVELOPMENT OF DRY POWDER COATING TECHNIQUE FOR PELLETS. THESIS ADVISOR: NARUEPORN SUTANTHAVIBUL, Ph.D., THESIS COADVISOR : ASSOCIATE PROFESSOR POJ KULVANICH, Ph.D. ,270 pp. ISBN 974-17-5363-2.

Dry powder coating is an innovative coating method utilizing only dry polymer powder without applying any liquid throughout the process. Objectives of this work were to study the feasibility of this dry powder coating technique and to investigate the parameters that affect polymer adhesion on core material (pellets). The parameters studied were polymer application rate, loading amount of polymer, pellet size, polymer size, surface roughness and moisture content of core pellets and the possibility of secondary layer coating.

Propranolol hydrochloride core pellets were prepared by extrusion-spheronization technique and were coated with Eudragit® E polymer powder using the powder coating technique in a conventional coating pan. Eudragit® E polymer powder had low glass transition temperature (45-50 °C) and good adhesion property. Physical characteristics and drug release characteristics of core and coated pellets were investigated. It was found that higher polymer loading could improve the smoothness of the coating surface. At a constant pellet size, smaller polymer particle size was proven to promote better adhesion, better heat dissipation and more uniform film distribution than larger particles. The results also showed that the more surface roughness the core pellets exhibited, the higher coating efficiency was observed. And higher moisture content on surface of core pellets might result in better polymer adhesion. It was possible to apply the secondary coating layer with an appreciable increase in film thickness. However, the process induced undesirable pellet aggregation due to thermosoftening of the primary coating material. The solid state characterization of core and coated pellets was also investigated by Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), x-ray powder diffractometry (XRPD) and differential scanning calorimetry (DSC). Solid state characteristics of every component remained unchanged. Also, the results indicated that incompatibility between the drug and polymer or other excipients in the formulation did not take place. Thus, with a minor process adjustment, this dry powder coating technique may be considered as an alternative method in the future for coating core materials without the use of water or environmentally hazardous organic solvents involved.

Department Manufacturing Pharmacy
Field of study Industrial Pharmacy
Academic year 2003

Student's signature Chatuphon
Advisor's signature
Co-advisor's signature

ACKNOWLEDGEMENT

I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor and co-thesis advisor, Narueporn Sutanthavibul Ph.D. and Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D. for their valuable advice, guidance, kindness and encouragement through my graduate study.

To all members of the thesis committee, I would like to thank them for their valuable time, suggestions and discussions.

I would like to thank the Department of Manufacturing Pharmacy, Chulalongkorn University for valuable help and supporting the research facilities.

Deep gratitude is given to the Faculty of Pharmaceutical Sciences and Graduate School, Chulalongkorn University for granting research financial support.

I wish to thank my friends, colleagues, and staffs of the Department of Manufacturing Pharmacy and other person whose names have not been mentioned for their assistance and encouragement.

Finally, I would like to express my infinite thanks and deepest gratitude to my family especially, my parents, my sisters, my brother for their care, help, understanding and encouragement.

TABLE OF CONTENTS

List of Tables

List of Tables (continued)

List of Tables (continued)

List of Tables (continued)

List of Tables (continued)

List of Figures

List of Figures (continued)

List of Figures (continued)

List of Figures (continued)

List of Figures (continued)

List of Figures (continued)

List of Figures (continued)

List of Figures (continued)

List of Figures (continued)

List of Abbreviation

DSC	differential scanning calorimetry
$^{o}2\theta$	degree 2 theta
^{o}C	degree Celsius (centigrade)
cm	centimeter (s)
cm^{-1}	per centimeter (s)
CV	coefficient of vriation
et al.	et alli, and others
gm	gram (s)
HCl	hydrochloric acid
hr	hour (s)
FTIR	fourier transform infrared
k	coefficient constant or rate constant
m^2/gm	square meter per gram
MCC	microcrystalline cellulose (Avicel® PH 101)
mg	milligram (s)
min	minute (s)
ml	milliliter (s)
mm	millimeter (s)
mm^2	squared millimeter (s)
nm	nanometer (s)
No.	number
%	percent
pH	the negative logarithm of the hydrogen ion concentration
q.s.	make to volume
r^2	coefficient of determination
RH	relative humidity
rpm	revolution per minute
SD	standard deviation
SEM	scanning electron microscopy
Tg	glass transition temperature
UV-VIS	ultraviolet-visible

V/V	volume by volume
W/V	weight by volume
W/W	weight by weight
XRPD	x-ray powder diffraction
λ	wavelength