ไมโครเอนแคปซูเลชันของมิโนซัยคลินไฮโดรคลอไรด์ โดยใช้โพลิแลคไทด์และโพลิแลคไทด์โคไกลโคไลด์

นางสาวณัฐธิดา อัศวรัตน์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-1104-2

MICROENCAPSULATION OF MINOCYCLINE HYDROCHLORIDE USING POLYLACTIDE AND POLYLACTIDE-CO-GLYCOLIDE

Miss Natthida Assavarat

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2002

ISBN 974-17-1104-2

Thesis Title	Microencapsulation of Minocycline Hydrochloride Using Polylactide and Polylactide-co-glycolide
By	Miss Natthida Assavarat
Field of study	Pharmacy
Thesis Advisor	Associate Professor Ubonthip Nimmannit, Ph.D.
Thesis Co-advisor	Dusadee Charnvanich, M.Sc. in Pharm.

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

(Associate Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.)

.....Thesis Advisor

(Associate Professor Ubonthip Nimmannit, Ph.D.)

.....Thesis Co-advisor

(Dusadee Charnvanich, M.Sc. in Pharm)

.....Member

(Nontima Vardhanabhuti, Ph.D.)

.....Member

(Narueporn Sutanthavibul, Ph.D.)

ณัฐธิดา อัศวรัตน์ : ไมโครเอนแคปซูเลชันของมิโนซัยคลินไฮโดรคลอไรด์โดยใช้โพลิแลคไทด์และโพลิแลคไทด์โคไกลโคไลด์. (MICROENCAPSULATION OF MINOCYCLINE HYDROCHLORIDE USING POLYLACTIDE AND POLYLACTIDE-CO-GLYCOLIDE) อาจารย์ที่ปรึกษา : รศ.ดร.อุบลทิพย์ นิมมานนิตย์, อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม : อ.ดุษฎี ชาญวาณิช, 121 หน้า. ISBN 974-17-1104-2.

การศึกษานี้เพื่อพัฒนาการเตรียมไมโครแคปซูลออกฤทธิ์นานของมิโนซัยคลินไฮโดรคลอไรด์โดยเทคนิคการระเหยตัวทำละลายชนิดน้ำในน้ำมันในน้ำ โดยศึกษาผลของชนิดของผนังไมโครแคปซูล (โพลิ แอล-แลคไทด์ โพลิ ดีแอล-แลคไทด์ โพลิ ดีแอล-แลคไทด์โคไกลโคไลด์ 75:25 และ โพลิ ดีแอล-แลคไทด์โคไกลโคไลด์ 50:50) ความเข้มข้นของสารเพิ่มความคงตัว (โซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส) และอัตราส่วนระหว่างตัวยาต่อผนังที่มีต่อปริมาณไมโครแคปซูลที่เตรียมได้ ประสิทธิภาพในการกักเก็บยาและลักษณะการปลดปล่อยยา การเพิ่มโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสทำให้ประสิทธิภาพในการกักเก็บยาลดลง อัตราส่วนแกนต่อผนัง 1:5 ให้ปริมาณไมโครแคปซูลที่เตรียมได้และปริมาณตัวยาในไมโครแคปซูลสูงที่สุด ไมโครแคปซูลที่เตรียมจากโพลิ ดีแอล-แลคไทด์โคไกลโคไลด์ 75:25 มีการกักเก็บตัวยาในไมโครแคปซูลได้สูงและใกล้เคียงกับโพลิแอล-แลคไทด์ การปลดปล่อยยาของโพลิ ดีแอล-แลคไทด์โคไกลโคไลด์ 75:25 สูงกว่าโพลิ แอล-แลคไทด์ โพลิ ดีแอล-แลคไทด์ และ โพลิ ดีแอล-แลคไทด์โคไกลโคไลด์ 50:50 ตามลำดับ จลนศาสตร์การปลดปล่อยตัวยาเป็นแบบอันดับหนึ่ง ไมโครแคปซูลที่เตรียมโดยใช้โพลิ แอล-แลคไทด์ โพลิ ดีแอล-แลคไทด์ และโพลิ ดีแอล-แลคไทด์โคไกลโคไลด์ 50:50 มีปริมาณตัวทำละลายอินทรีย์ตกค้างเป็นไปตามมาตรฐานเภสัชตำรับของสหรัฐอเมริกา โพลิ แอล-แลคไทด์ และโพลิ ดีแอล-แลคไทด์เหมาะสมที่จะนำมาใช้เตรียมไมโครแคปซูลออกฤทธิ์นานของมิโนซัยคลินไฮโดรคลอไรด์เนื่องจากมีการปลดปล่อยยาอย่างต่อเนื่องนานกว่า 48 ชั่วโมง

ภาควิชา เภสัชกรรม	ลายมือชื่อนิสิต...ณัฐธิดา อัศวรัตน์.....
สาขาวิชา เภสัชกรรม	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....อุบลทิพย์ นิมมานนิตย์.....
ปีการศึกษา 2545	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....ดุษฎี ชาญวาณิช.....

4376571033 MAJOR: PHARMACY

KEYWORD: MINOCYCLINE HYDROCHLORIDE/ MICROENCAPSULATION/ W/O/W SOLVENT EVAPORATION/ POLYLACTIDE/ POLYLACTIDE-CO-GLYCOLIDE

NATTHIDA ASSAVARAT: MICROENCAPSULATION OF MINOCYCLINE HYDROCHLORIDE USING POLYLACTIDE AND POLYLACTIDE-CO-GLYCOLIDE THESIS ADVISOR: ASSOC. PROF. UBONTHIP NIMMANNIT, Ph.D. THESIS CO-ADVISOR: DUSADEE CHARNVANICH, M.Sc. in Pharm. 121 pp. ISBN 974-17-1104-2.

The present study was designed to develop sustained release microcapsules of minocycline hydrochloride by water-in-oil-in-water solvent evaporation technique. Effects of polymer type (poly (L-lactide), poly (DL-lactide), poly (DL-lactide-co-glycolide) 75:25, and poly (DL-lactide-co-glycolide) 50:50), stabiliser concentration (sodium carboxymethylcellulose), and core to wall ratio on yield, encapsulation efficiency, and release characteristic were investigated. Increasing sodium carboxymethylcellulose decreased encapsulation efficiency. The core to wall ratio of 1:5 gave the highest yield and drug entrapment. Microcapsules prepared by using poly (DL-lactide-co-glycolide) 75:25 gave high percent entrapment similar to poly (L-lactide). The release profile of poly (DL-lactide-co-glycolide) 75:25 was higher than poly (L-lactide), poly (DL-lactide), and poly (DL-lactide-co-glycolide) 50:50, respectively. The release kinetics followed first order. Microcapsules prepared by using poly (L-lactide), poly (DL-lactide), and poly (DL-lactide-co-glycolide) 50:50 had residual organic solvent conforming to the United States Pharmacopeia limits. Poly (L-lactide) and poly (DL-lactide) were suitable to prepare sustained release microcapsules of minocycline hydrochloride because they displayed extended release profile more than 48 hours.

Department	Pharmacy	Student's signature Natthida Assavarat
Field of study	Pharmacy	Advisor's signature Ubonthip Nimmannit
Academic year	2002	Co-advisor's signature Dusadee Charnvanich

ACKNOWLEDGEMENTS

First of all, I would like to express my sincere gratitude to my advisor, Associate Professor Dr. Ubonthip Nimmannit and my co-advisor, Dusadee Chanvanich for their advice, guidance and encouragement. Their kindness, patience and understanding are also deeply appreciated.

I also wish to express deep appreciation to all members of the thesis committee for their suggestions and comments.

My gratitude is given to the Graduate School, Chulalongkorn University for partial financial support to my thesis work and to Wyeth Ayerst (Thailand) for the gift minocycline hydrochloride.

Special acknowledgements are also given to all staff members in the Department of Pharmacy for their assistance. Special thanks to my friends for their kindness, assistance and encouragement.

Above of all, I would like to say thank you very much to my family for their endless love, care, understanding and encouragement.

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 ABBREVIATIONS

ANOVA	=	analysis of variance
°C	=	degree Celcius
conc.	=	concentration
C:W	=	core to wall ratio
CV	=	coefficient of variation
e.g.	=	for example (exampli gratia)
et al.	=	and others
hr	=	hour
i.e.	=	that is (id est)
k	=	release rate constant
k_h	=	Higuchi release rate constant
mg	=	milligram
min	=	minute
mL	=	mililiter
MW	=	molecular weight
n	=	number of sample
nm	=	nanometer
no.	=	number
o/o	=	oil in oil
o/w	=	oil in water
L-PLA	=	poly (L-lactide)
DL-PLA	=	poly (DL-lactide)
PLGA 50:50	=	poly (DL-lactide-co-glycolide) 50:50
PLGA 75:25	=	poly (DL-lactide-co-glycolide) 75:25
pp.	=	pages
R^2	=	coefficient of determination
rpm	=	revolution per minute
SCMC	=	sodium carboxymethylcellulose
SD	=	standard deviation

LIST OF ABBREVIATIONS (continued)

SEM	=	scanning electron microscope
t	=	time
UV	=	ultraviolet
Wt	=	weight
w/o/w	=	water in oil in water
μg	=	microgram
λ	=	wavelength
%	=	percent
%w/v	=	percent weight by volume