การควบคุมการปลดปล่อยของยาเม็ดเคลือบฟิล์มไดโตแซน โดยกลไกออสโมติกและการแพร่

นางสาว วไลลักษณ์ นามวิจิตรพันธุ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชอุตสาหกรรม ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-17-6344-1

CONTROLLED RELEASE OF CHITOSAN FILM COATED TABLETS BY OSMOTIC AND DIFFUSION MECHANISMS

Miss Walailak Namwijitphan

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Manufacturing Pharmacy

Department of Manufacturing Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Science

Chulalongkorn University

Academic Year 2004

ISBN 974-974-17-6344-1

Thesis Title	Controlled release of chitosan film coated tablets by osmotic and diffusion mechanisms
By	Miss Walailak Namwijitphan
Field of Study	Manufacturing Pharmacy
Thesis Advisor	Professor Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D.
Thesis Co-advisor	Jittima Chatchawalsaisin, Ph.D.

Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree

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

THESIS COMMITTEE

..... Chairman
(Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

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

..... Thesis Co-advisor
(Jittima Chatchawalsaisin, Ph.D.)

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

..... Member
(Narueporn Sutanthavibul, Ph.D.)

วไลลักษณ์ นามวิจิตรพันธุ์ : การควบคุมการปลดปล่อยของยาเม็ดเคลือบฟิล์มไคโตแซนโดยกลไกออสโมติกและการแพร่. (CONTROLLED RELEASE OF CHITOSAN FILM COATED TABLETS BY OSMOTIC AND DIFFUSION MECHANISMS) อ. ที่ปรึกษา : ศ.ดร. กาญจน์พิมล ฤทธิเดช, อ.ที่ปรึกษาร่วม : อ.ดร. จิตติมา ชัชวาลย์สายสินธ์ 171 หน้า. ISBN 974-17-6344-1.

งานวิจัยนี้มุ่งที่จะนำสารไคโตแซนมาใช้เป็นส่วนประกอบหลักของฟิล์มเคลือบเม็ดยาในระบบนำส่งยาโพรพราโนลอล ไฮโดรครอไรด์ ออสโมติกปั๊ม โดยฟิล์มเคลือบเม็ดยานี้ประกอบด้วย ไคโตแซนอะซิเตต, แมกนีเซียม สเตียเรต, น้ำมันละหุ่ง และสีบริลเลี่ยน บลู จากการศึกษาพบว่าน้ำหนักโมเลกุลของไคโตแซนมีผลต่อการปลดปล่อยตัวยา โดยยาเม็ดที่เคลือบด้วยไคโตแซนน้ำหนักโมเลกุลต่ำให้ผลในการปลดปล่อยตัวยาช้ากว่ายาเม็ดที่เคลือบด้วยไคโตแซนน้ำหนักโมเลกุลสูง ดังนั้นจึงเลือกไคโตแซนชนิดโมเลกุลต่ำเป็นส่วนประกอบหลักในฟิล์มเคลือบเม็ดยาในการศึกษาในขั้นต่อไป การสัมผัสความร้อนที่อุณหภูมิ 60°ซ ความชื้นสัมพัทธ์ที่ 75% ของเม็ดยามีผลต่อการปลดปล่อยตัวยา เนื่องจากการเปลี่ยนไคโตแซนอะซิเตต ไปอยู่ในรูปสารไคตินซึ่งไม่ละลายน้ำ ดังนั้นอัตราการปลดปล่อยตัวยาจึงลดลงและเวลาที่ยาเริ่มถูกปลดปล่อยจึงนานขึ้นตามระยะเวลาที่เม็ดยาสัมผัสความร้อนชื้น ช่องนำส่งยาเป็นวิธีที่ใช้ในการลดเวลาที่เริ่มปลดปล่อยตัวยา และเพิ่มการปลดปล่อยตัวยา เมื่อยาเม็ดใช้เวลาในการสัมผัสความร้อนชื้นนาน ฟิล์มเคลือบเม็ดยาจะมีความสมบูรณ์ ทนทาน แต่ความสามารถในการให้น้ำแพร่ผ่านฟิล์มจะลดลง ช่องนำส่งยาจะมีความสำคัญต่อการปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ด แต่ผลของความแตกต่างของขนาดช่องนำส่งยาต่อการปลดปล่อยตัวยาไม่เด่นชัด การปลดปล่อยตัวยาในตัวกลางการละลายที่มีค่าออสโมลาลิตี้ต่างกัน พบว่าการปลดปล่อยตัวยาลดลงเมื่อค่าออสโมลาลิตี้ในตัวกลางการละลายเพิ่มขึ้น แสดงว่าความดันออสโมติกมีส่วนร่วมในการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาของยาเม็ด การเพิ่มโซเดียมคลอไรด์ในยาเม็ดแกนมีผลลดการปลดปล่อยตัวยาลง ลักษณะการปลดปล่อยตัวยาสามารถอธิบายได้จากพฤติกรรมการแพร่ และกลไกออสโมติกปั๊ม

ภาควิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม..... ลายมือชื่อนิสิต.....วไลลักษณ์ นามวิจิตรพันธุ์.....
สาขาวิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ปีการศึกษา.....2547..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

##4476613833 : MAJOR MANUFACTURING PHARMACY

KEY WORD: CHITOSAN / OSMOTIC PUMP / TABLET / FILM COATING / PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE

WALAILAK NAMWIJITPHAN : CONTROLLED RELEASE OF CHITOSAN FILM COATED TABLETS BY OSMOTIC AND DIFFUSION MECHANISMS. THESIS ADVISOR : PROF. GARNPIMOL C. RITTHIDEJ, Ph.D., THESIS COADVISOR : JITTIMA CHATCHAWALSAISIN, Ph.D., 171 pp. ISBN 974-17-6344-1.

The purpose of this present study was to apply chitosan as a main component of film formation in propranolol hydrochloride osmotic pump device. The coated film consisted of chitosan acetate, magnesium stearate, castor oil and brilliant blue. Molecular weight of chitosan had an influence on drug release. The coated tablets with lower molecular weight of chitosan exhibited slower drug release than those with higher molecular weight. Thus, the lower molecular weight was chosen to apply as coating material for coated tablets. Moist heat treatment at 60°C 75%RH to the coated tablets was effective to prolong drug release, due to the thermally-induced conversion of a water-soluble chitosan acetate film into a water-insoluble chitin film. Therefore, prolongation of drug release and lag time depended on the interval of moist heat treatment. Having passageway was a method to decrease lag time and increase drug release. After long moist heat treatment, the coated film was integrity, durable but lower water permeability. Influence of passageway on drug release was also obtained, whereas the effect of the size of passageway on drug release was minute. Increasing the osmolality of dissolution medium led to a decrease in dissolution profile of treated tablets, indicating that osmotic pressure had an effect in the control of the release of propranolol hydrochloride. Incorporation of sodium chloride into core tablets further prolonged the drug release. The drug release characteristics could be explained in terms of the diffusion controlled and osmotically driven force.

Department...Manufacturing Pharmacy... Student's signature Walailak Namwijitphan.
Field of study....Industrial Pharmacy..... Advisor's signature Garnpimol C. Ritthidej
Academic year.....2004..... Co-advisor's signature J. Chatchawalsaisin

ACKNOWLEDGEMENTS

Many people have contributed to accomplish this study of which I sincerely appreciate their advice and kind cooperation. First, I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor, Professor Garnpimol C. Ritthidej and my co-advisor, Dr. Jittima Chatchawalsaisin for their invaluable advice, guidance and encouragement. Their patience and kindness 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 Graduate School, Chulalongkorn University for partial financial support to my thesis work.

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

Finally, I would like to express my infinite thank and deeply gratitude to my family especially, my parents, my sister and my brother for their care, help, understanding and encouragement.

CONTENTS

LIST OF TABLES

LIST OF TABLES (cont.)

LIST OF TABLES (cont.)

LIST OF TABLES (cont.)

LIST OF TABLES (cont.)

LIST OF TABLES (cont.)

LIST OF TABLES (cont.)

LIST OF TABLES (cont.)

LIST OF TABLES (cont.)

LIST OF FIGURES

LIST OF FIGURES (cont.)

LIST OF FIGURES (cont.)

Figure page

LIST OF FIGURES (cont.)

Figure page

LIST OF FIGURES (cont.)

Figure page

LIST OF FIGURES (cont.)

Figure page

LIST OF ABBREVIATIONS

°C	degree Celsius (centrigrade)
ANOVA	analysis of variance
cm	centimeter (s)
cm^{-1}	per centimeter
CV	coefficient of variation
DI	deionized
DSC	differential scanning calorimetry
e.g.	example and other
et al	et alli and other
FT-IR	fourier transform infrared spectrophotometry
Fig.	figure
g	gram(s)
h	hour (s)
HCl	hydrochloric acid or hydrochloride
kp	kilopound (s)
M	molality
mcg	microgram (s)
min	minute (s)
ml	milliliter (s)
q.s.	make to volume
R^2	coefficient of determination
RH	relative humidity
rpm	revolution per minute
SD	standard deviation
SEM	scanning electron photomicrograph
UV	ultraviolet
UV-VIS	ultraviolet-visible
w/w	weight by weight
µg	microgram (s)
µm	micrometer (s)
%	percentage