การพัฒนาเทอร์บูทาลีน ซัลเฟต เพลเลท ออกฤทธิ์นาน โดยใช้พอลิเมอร์ชนิดไม่ละลายน้ำเป็นระบบเมมเบรน

นางสาว ผดุงขวัญ จิตโรภาส

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2538

ISBN 974-631-157-3

DEVELOPMENT OF TERBUTALINE SULPHATE SUSTAINED RELEASE PELLET USING WATER INSOLUBLE POLYMER AS A MEMBRANE SYSTEM

Miss Padungkwan Chitropas

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Manufacturing Pharmacy

Graduate School

Chulalongkorn University

1995

ISBN 974-631-157-3

Thesis Title	DEVELOPMENT OF TERBUTALINE SULPHATE SUSTAINED RELEASE PELLET USING WATER INSOLUBLE POLYMER AS A MEMBRANE SYSTEM
By	Miss Padungkwan Chitropas
Department	Manufacturing Pharmacy
Thesis Advisor	Associate Professor Kaisri Umprayn,Ph.D.
Thesis Co-Advisor	Mr. Sukavat Amarekajorn

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

..... Dean of Graduate School

(Associate Professor Santi Thongsuwan, Ph.D.)

Thesis Committee

..... Chairman

(Assistant Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

..... Thesis Advisor

(Associate Professor Kaisri Umprayn, Ph.D.)

..... Thesis Co-Advisor

(Mr. Sukavat Amarekajorn)

..... Member

(Associate Professor Parunee Thanomkiate)

..... Member

(Associate Professor Suchada Prasertvithyakarn)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

ผดุงขวัญ จิตโรภาส : การพัฒนาเทอร์บูทาลีน ซัลเฟต เพลเลท ออกฤทธิ์นาน โดยใช้พอลิเมอร์ชนิดไม่ละลายน้ำเป็นระบบเมมเบรน (DEVELOPMENT OF TERBUTALINE SULPHATE SUSTAINED RELEASED PELLET USING WATER INSOLUBLE POLYMER AS A MEMBRANE SYSTEM) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร.ไกรสีห์ อัมพรายน์, อ.ที่ปรึกษาร่วม : นายสุขวัฒน์ อำมฤคขจร, 266 หน้า. ISBN 974-631-157-3

การศึกษาการเตรียมแลคโตส-อะวิเซล พีเอช101 เพลเลทชนิดหลอก โดยใช้วิธีเอ็กทรูชัน-สเฟียร์โรไนเซชัน โดยศึกษาถึง อิทธิพลของตัวแปรต่าง ๆ ในกระบวนการที่มีต่อคุณสมบัติทางกายภาพของเพลเลท ตัวแปรที่นำมาศึกษา คือ ความเร็วในการหมุนของสเฟียร์โรไนเซอร์ เวลาที่ใช้ในกระบวนการสเฟียร์โรไนเซชัน ชนิดของสารยึดเกาะ ความเข้มข้นของสารยึดเกาะ และปริมาณน้ำ ตัวแปรต่าง ๆ ไม่มีผลต่อคุณสมบัติการไหล และความกร่อนของเพลเลทที่ผลิตได้โดยกระบวนการนี้ แต่ตัวแปรเหล่านี้มีผลต่อคุณสมบัติทางกายภาพอื่น ๆ ของเพลเลท การเพิ่มความเร็วในการหมุนของสเฟียร์โรไนเซอร์ทำให้เพลเลทมีความกลมเพิ่มขึ้น เมื่อเพิ่มเวลาที่ใช้ในกระบวนการสเฟียร์โรไนเซชันทำให้ได้เพลเลทที่มีความกลม พื้นผิวเรียบ และขนาดอนุภาคเฉลี่ยของเพลเลทเพิ่มขึ้น การเพิ่มความเข้มข้นของสารยึดเกาะทำให้ขนาดอนุภาคเฉลี่ยของเพลเลท และอัตราการไหลเพิ่มขึ้น เพลเลทที่ใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเซลลูโลสชนิดความหนืดปานกลางเป็นสารยึดเกาะ ที่ความเร็วในการหมุนของสเฟียร์โรไนเซอร์สูง จะได้อนุภาคทรงกลม การกระจายขนาดแคบ มีคุณสมบัติการไหลที่ดี เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของไฮดรอกซีโพรพิล-เซลลูโลสชนิดความหนืดปานกลาง จะไม่มีผลต่อรูปร่าง และขนาดอนุภาคเฉลี่ยของเพลเลท การเพิ่มปริมาณน้ำมีผลต่อรูปร่าง อัตราการไหล และความหนาแน่น

เมื่อศึกษาคุณลักษณะการละลายของเทอร์บูทาลีนซัลเฟตเพลเลทชนิดออกฤทธิ์นาน เมื่อเคลือบด้วยเอธิลเซลลูโลส และไฮดรอกซีโพรพิลเซลลูโลสชนิดความหนืดปานกลางในสารละลายที่ใช้เคลือบปริมาณต่าง ๆ กัน การเพิ่มปริมาณของเอธิลเซลลูโลส ทำให้การปลดปล่อยตัวยาสำคัญลดลง ในกรณีของไฮดรอกซีโพรพิลเซลลูโลส การปลดปล่อยตัวยาสำคัญเพิ่มขึ้น เมื่อเพิ่มปริมาณในสารละลายที่ใช้เคลือบ นอกจากนี้รูปแบบการละลายของเทอร์บูทาลีนซัลเฟตเพลเลทชนิดออกฤทธิ์นาน ที่เตรียมโดยกระบวนการนี้ยังมีค่าใกล้เคียงกับบริคานิล ดูรูล กระบวนการนี้สามารถเตรียมซ้ำได้

ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม ลายมือชื่อนิสิต ผดุงขวัญ จิตโรภาส

สาขาวิชา ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา

ปีการศึกษา 2537 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

##C575177 : MAJOR MANUFACTURING PHARMACY
KEY WORD: TERBUTALINE SULPHATE/ PELLET/ EXTRUSION-SPHERONIZATION
PADUNGKWAN CHITROPAS : DEVELOPMENT OF TERBUTALINE SULPHATE SUSTAINED RELEASE PELLET USING WATER INSOLUBLE POLYMER AS A MEMBRANE SYSTEM. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. KAISRI UMPRAYN, Ph.D. THESIS CO-ADVISOR : Mr. SUKAVAT AMAREKAJORN, 266 pp. ISBN 974-631-157-3

Preparation of lactose-Avicel PH101^{R} placebo pellets using extrusion-spheronization process was studied. The influence of processing variables including the spheronizer speed, the spheronization time, the binder type, the binder concentration and the amount of water content on physical properties of the pellets. This process provided good flow property and low friability pellets which were not affected by variables used. But the other physical properties of the pellets were affected by the variables. The sphericity of pellets were increased with increasing spheronizer speed. When spheronization time was increased, increasing in sphericity, smooth surface and mean particle size of pellets were obtained. Increasing binder concentration, the pellets were increased in mean particle size and flow rate. Pellets using hydroxypropyl cellulose (HPC-M^{R}) as a binder at high spheronizer speed had sphere shape, narrow size distribution and good flow characteristic. Increasing hydroxypropyl cellulose (HPC-M^{R}) concentration had no effect on shape and mean particle size of pellets. The amount of water content had effect on shape, flow rate and density.

The dissolution characteristic of sustained release terbutaline sulphate pellets when coated with various amounts of ethylcellulose and hydroxypropyl cellulose (HPC-M^{R}) in coating solution were investigated. The release of the active drug decreased as the amount of ethylcellulose was increased. In the case of hydroxypropyl cellulose, the release of the active drug increased as the amount of it in coating solution was increased. In addition, dissolution profiles of sustained release terbutaline sulphate pellets prepared with this process were comparable to Bricanyl Durules^{R}. The process was also reproducible.

ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม ลายมือชื่อนิสิต ผดุงชวัญ จิตโรภาส

สาขาวิชา ..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2537 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

ACKNOWLEDGEMENT

I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor, Associate Professor Dr. Kaisri Umprayn for his helpful advices, attention, encouragement throughout this study and deeply appreciate for his kindness and understanding.

My special grateful thanks to my co-advisor, Mr. Sukavat Amarekajorn, Managing Director of Pharmaceutical and Medical Supply Co.,Ltd.for his valuable advices and suggestions and his permission of using the extruder and spheronizer equipments and other facilities.

I also would like to thanks to Mr.Thawal Chuenkarndee,Managing Director of Siam Pharmaceutical Co.,Ltd. for his permission of using the fluidized bed equipment and other facilities.

I wish to appreciate to the thesis committee fortheir valuable suggestions and discussion.

I am indebted to Graduate School,Chulalongkorn University, for granting partial financial support to fulfill this project.

The special acknowledgement is given to every personnels in the Department of Manufucturing Pharmacy for their assistance and encouragement.

Finally, I would like to express my infinite thanksand deepest gratitude to my parents for their financial support, endless love, care, understanding and encouragement.

CONTENTS

LIST OF TABLES

Table (continued) Page

Table (continued) Page

Table (continued) Page

Table (continued) Page

Table (continued) Page

Table (continued) Page

LIST OF FIGURES

Figure (continued) Page

Figure (continued) Page

Figure (continued) Page

Figure (continued) Page

Figure (continued) **Page**

Figure (continued) Page

Figure (continued) Page

Figure (continued) Page

Figure (continued) Page

ABBREVIATIONS

bar	Kg/cm^2
^oC	degree celsius
cm	centimeter
EC	ethylcellulose
g	gram
HCl	hydrochloric acid
HPC	hydroxypropyl cellulose
HPLC	high performance liguid chromatography
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose
hr	hour
LSR	least significant ranges
M	molar
MC	methylcellulose
mg	milligram
min	minute
ml	milliliter
mm	millimeter
nm	nanometer
N	normal
NaOH	sodium hydroxide
rpm	revolutions per minute
SEM	scanning electron microscope
SD	standard deviation
UV	ultraviolet

VS	versus
x	mean
w/v	weight by volume
w/w	weight by weight
ul	microliter