การพัฒนาฟิล์มบางเพื่อใช้เป็นตัวชี้วัดการเสื่อมสลายของยาเม็ด

นางสาวดุจเดือน นิตยวรรธนะ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชอุตสาหกรรม ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2550

DEVELOPMENT OF THIN FILMS AS TABLET DEGRADATION INDICATOR

Miss Duchdoune Nitayavardhana

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Industrial Pharmacy
Department of Manufacturing Pharmacy
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University
Academic Year 2007

Thesis Title	DEVELOPMENT OF THIN FILMS AS TABLET DEGRADATION INDICATOR
By	Miss Duchdoune Nitayavardhana
Field of Study	Industrial Pharmacy
Thesis Advisor	Narueporn Sutanthavibul, Ph.D.

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

..... Dean of the Faculty of Pharmaceutical Sciences
(Associate Professor Pornpen Pramyothin, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

..... Chairman
(Associate Professor Kraisri Umprayn, Ph.D.)

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

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

..... Member
(Assistant Professor Pornpen Werawatganone, Ph.D.)

ดุจเดือน นิตยวรรธนะ : การพัฒนาฟิล์มบางเพื่อใช้เป็นตัวชี้วัดการเสื่อมสลายของยาเม็ด (DEVELOPMENT OF THIN FILMS AS TABLET DEGRADATION INDICATOR) อ.ที่ปรึกษา: อ.ดร.นฤพร สุตัณฑวิบูลย์, 129 หน้า

วัตถุประสงค์การศึกษา เพื่อพัฒนาสูตรตำรับฟิล์มบางเพื่อเป็นตัวชี้วัดการเสื่อมสลายโดยเคลือบติดที่ผิวเม็ดยา ในการศึกษานี้เตรียมฟิล์มเป็น 3 ชั้น ฟิล์มในแต่ละชั้นใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลสเป็นสารก่อฟิล์ม ฟิล์มชั้นแรกประกอบด้วยสารสกัดจากกะหล่ำปลีสีม่วงซึ่งมีคุณสมบัติเป็นตัวชี้วัดการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-เบส ฟิล์มชั้นกลางมีส่วนผสมของพอลิเมอร์พอลิเอ็นไอโซโพรพิลอะคริลเอไมด์ (poly-N-isopropylacrylamide) ซึ่งทำหน้าที่เป็นชั้นกีดขวางที่ขึ้นต่อการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิ ฟิล์มชั้นสุดท้ายเป็นฟิล์มเบส เมื่อนำฟิล์มบางที่เตรียมไปทำการทดสอบที่สภาวะอุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียสและความชื้นสัมพัทธ์ 20 เปอร์เซ็นต์ พบว่าการหดตัวของพอลิเมอร์พอลิเอ็นไอโซโพรพิลอะคริลเอไมด์ เมื่อได้รับอุณหภูมิสูงมีผลต่ออัตราการปลดปล่อยของสารสกัดกะหล่ำปลีสีม่วงผ่านฟิล์มชั้นกลาง และทำการเปรียบเทียบการอัตราการเปลี่ยนแปลงสีของฟิล์มแต่ละสูตรตำรับโดยสร้างกราฟความสัมพันธ์ระหว่างค่าปริมาณสีแดง (a*value) กับเวลา โดยใช้การประเมินทางสถิติโดยการวิเคราะห์ความแปรปรวนของค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้กราฟของฟิล์มแต่ละสูตรตำรับ และโดยการเปรียบเทียบค่าความแตกต่าง (f_1) และความเหมือน (f_2) ของลักษณะการเปลี่ยนแปลงสีที่ช่วงเวลาก่อนถึงจุดสิ้นสุด การศึกษานี้ต้องการพัฒนาสูตรฟิล์มบางเพื่อเป็นตัวชี้วัดการเสื่อมสลายของตัวยาต้นแบบ 2 ชนิด คือ กลัยเบนคลาไมด์และแอสไพริน ได้ทำการหาคุณลักษณะการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างผลึกของกลัยเบนคลาไมด์ที่มีผลต่อค่าการละลายของตัวยา และมีการวิเคราะห์หาปริมาณสารสลายตัว (กรดซาลิไซลิก) ของแอสไพริน พบว่ากลัยเบนคลาไมด์มีค่าการละลายที่ลดลงต่ำกว่า 0.06 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร เมื่อเก็บที่สภาวะอุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียสและความชื้นสัมพัทธ์ 20 เปอร์เซ็นต์ ระยะเวลา 14 วัน ขณะที่ยาเม็ดแอสไพรินพบปริมาณสารสลายตัวเกินปริมาณที่กำหนด 0.3 เปอร์เซ็นต์ โดยน้ำหนักเมื่อเก็บที่สภาวะอุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียสและความชื้นสัมพัทธ์ 75 เปอร์เซ็นต์ในระยะเวลา 18 วัน การมองเห็นการเปลี่ยนแปลงสีด้วยตาเปล่าเกิดขึ้นในระยะเวลาที่สอดคล้องกับการเปลี่ยนแปลงของตัวยาสำคัญในผลิตภัณฑ์ยาเม็ดกลัยเบนคลาไมด์และยาเม็ดแอสไพริน ผลการทดลองนี้ชี้ให้เห็นว่าระบบฟิล์มบางนี้สามารถนำไปพัฒนาให้เหมาะสมสำหรับชี้วัดการเสื่อมสลายของตัวยาสำคัญอื่นๆ ที่มีอุณหภูมิเป็นปัจจัยการเสื่อมสลายหลักสำหรับยาเม็ดได้

ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม ลายมือชื่อนิสิต.....

สาขาวิชา เภสัชอุตสาหกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ปีการศึกษา 2550

4776565633 : MAJOR MANUFACTURING PHARMACY
KEY WORD: TIME TEMPERATURE INDICATOR/ GLIBENCLAMIDE/ ASPIRIN/ STABILITY / THIN FILM

DUCHDOUNE NITAYAVARDHANA: DEVELOPMENT OF THIN FILMS AS TABLET DEGRADATION INDICATOR. THESIS ADVISOR: NARUEPORN SUTANTHAVIBUL, Ph.D., 129 pp.

The experiment aimed to design thin film as drug degradation indicator to be placed on the surface of tablets. The approach was to prepare thin films in three layers by using hydroxypropyl methylcellulose as film base. The first layer contained red cabbage extract as a source of pH indicator (anthocyanin). The middle layer contained poly-N-isopropylacrylamide (PNIAAm) acting as thermo sensitive polymeric barrier. The last layer was alkaline layer. The thin film was produced and evaluated at 60°C, 20%RH as a function of time. The result showed that the contraction of PNIAAm after exposure to high temperature effects the release rate of red cabbage extract through thin film. The plot between red color parameter, a* value and time was used to compare the difference of each thin film formulation. ANOVA and Model Independent Methods (difference factor (f_1) and similarity factor (f_2)) were used to evaluate the profiles of a*value before reaching the end point. Thin films were further formulated and used as tablet degradation detector of two model drugs, glibenclamide and aspirin. Glibenclamide was characterized for solid state transformation and its effect on solubility. Aspirin was evaluated for the rate of chemical degradation to salicylic acid. The solubility of amorphous glibenclamide was decreased below 0.06 mg/ml after storage at 60°C, 20%RH for 14 days. While aspirin commercial tablets increased the degradation product (salicylic acid) reaching the limit of 0.3% by weight at 60 °C, 75%RH after 18 days. The color change in thin film correlated well with the degradation rate of glibenclamide and aspirin tablets and was able to visually observe the change. The results indicated that this indicator system can be tailor-made to produce thin film suited for other drugs in detecting degradation which is due mainly to temperature.

Department: Manufacturing Pharmacy
Field of study: Industrial Pharmacy
Academic year: 2007

Student's signature: .....
Advisor's signature: .....

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my grateful and thankfulness to my thesis advisor, Dr. Narueporn Sutanthavibul for important editorial guidance, encouragement and support throughout this research. I really appreciated her generosity and helpfulness.

I wish to express my appreciation to Associate Professor Dr. Kraisri Umprayn, Assistant Professor Wichein Thanindratarn and Assistant Professor Dr. Pornpen Werawatganone who served as members of the thesis committee for their valuable suggestions and comments.

The acknowledgement is also given to all staffs of the Faculty Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, especially the staffs in the Department of Manufacturing Pharmacy for their assistance and support. I am really thankful to my seniors for their consultation, guidance, suggestion and help and my peers for their friendship, helpful thoughts and kindness.

A special appreciation is also given to Graduate school, Chulalongkorn University for granting partial support to fulfill this investigation and being place for learning, participating activities, which is one of the valuable experience in my life.

Finally, I would like to express my tremendous gratitude to my parents for their endless love, understanding, continuous support, encouragement and cheerfulness, which carried me through.

CONTENTS

PAGE

PAGE

LIST OF TABLES

TABLE **PAGE**

TABLE **PAGE**

LIST OF FIGURES

FIGURE **PAGE**

ABBREVIATIONS

A	=	aspirin
A_0	=	the initial amount of aspirin in the experiment
A_{dgrd}	=	the mass of aspirin degraded
A_{rem}	=	the mass of aspirin remaining
°C	=	degree Celsius
cm	=	centimeter
cm^2	=	centimeter squared
CTIs	=	critical temperature indicators
CTTIs	=	critical temperature/time integrators
DF	=	dilution factor
DSC	=	differential scanning calorimetry
et al.	=	*et alii* ,'and others'
f_1	=	difference factor
f_2	=	similarity factor
FDA	=	Food and Drug Administration
g	=	gram
GB	=	glibenclamide
HPLC	=	high performance liquid chromatography
HPMC	=	hydroxylpropyl methylcellulose
K_{app}	=	apparent rate constant
l	=	liter
LCST	=	lower critical solution temperature
LN	=	log normal
mg	=	milligram(s)
min	=	minute(s)
ml	=	milliliter(s)
mol/l, M	=	mole per liter
mm	=	millimeter
N	=	normal (concentration)
nm	=	nanometer

pH	=	the negative logarithm of the hydrogen concentration
PNIAAm	=	poly-N-isopropylacrylamide
psi	=	pound per square inch
RH	=	relative humidity
RSD	=	relative standard deviation
Rt	=	cumulative percentage dissolved of Reference product at time t
SA	=	salicylic acid
S.D.	=	standard deviation
sec	=	second(s)
Tt	=	cumulative percentage dissolved of Test product at time t
TTIs	=	time-temperature Integrators or Indicators
µl	=	microliter(s)
µg	=	microgram(s)
V	=	volume
v/v	=	volume by volume
w/v	=	weight by volume
w/w	=	weight by weight
XRPD	=	x-ray powder diffractometry
%	=	percentage
Δ H	=	enthalpies