

การเตรียมตัวรับและการประเมินผลของ
โคโคสฟีนแอกไซด์เติมพ่นแห้งร่วมกับระบบโพลีเมอร์ในน้ำ

นางสาว นันทรัตน์ เพ็ชรชอบ



สถาบันวิทยบริการ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเกสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2539

ISBN 974-634-867-1

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**PREPARATION AND EVALUATION OF DICLOFENAC SODIUM
SPRAY-DRIED WITH AQUEOUS-BASED
POLYMERIC SYSTEMS**



Miss Nantharat Pearnchob

**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

Academic Year 1996

ISBN 974-634-867-1

Thesis Title Preparation and Evaluation of Diclofenac Sodium
Spray-Dried with Aqueous-Based Polymeric Systems
By Miss Nantharat Pearnchob
Department Manufacturing Pharmacy
Thesis Advisor Associate Professor Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D.
Thesis Co-Advisor Pienkit Dangprasirt, Ph.D.

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

Santi Thungsuwan

.....Dean of Graduate School

(Associate Professor Santi Thungsuwan, Ph.D.)

Thesis Committee

Wichein Thanindrataru

.....Chairman

(Assistant Professor Wichein Thanindrataru, M.Sc. in Pharm)

Garnpimol C. Ritthidej

.....Thesis Advisor

(Associate Professor Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D.)

Pienkit Dangprasirt

.....Thesis Co-Advisor

(Pienkit Dangprasirt, Ph.D.)

Sirisak Dumrongpisudthigul

.....Member

(Assistant Professor Sirisak Dumrongpisudthigul, M.Sc. in Pharm)

Nontima

.....Member

(Nontima Vardhanabhuti, Ph.D.)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

นันทรัตน์ เพียรชอบ : การเตรียมตำรับและการประเมินผลของไดโคลฟีแนคโซเดียมพ่นแห้งร่วมกับระบบโพลีเมอร์ในน้ำ (PREPARATION AND EVALUATION OF DICLOFENAC SODIUM SPRAY-DRIED WITH AQUEOUS-BASED POLYMERIC SYSTEMS) อ. ที่ปรึกษา : รศ.ดร. กาญจน์พิมพ์ ฤทธิเดช, อ. ที่ปรึกษาร่วม : ดร. เพียรกิจ แดงประเสริฐ, 181 หน้า.
ISBN 974-634-867-1

ไดโคลฟีแนคโซเดียมไมโครแคปซูลชนิดควบคุมการปลดปล่อยที่ประกอบด้วยอนุพันธ์ของเซลลูโลส (ไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลส, เอธิลเซลลูโลส) และไดโตนานเตรียมขึ้นด้วยกระบวนการพ่นแห้ง ชนิดและปริมาณของโพลีเมอร์จะเป็นตัวกำหนดสภาวะที่เหมาะสมของกระบวนการผลิต และมีผลต่อคุณสมบัติทางเคมี ฟิสิกส์ของผลิตภัณฑ์ที่ได้จากกระบวนการผลิตนี้ จากการศึกษาโดยใช้อัตราส่วนระหว่างโพลีเมอร์ต่อยาและสภาวะการผลิตเดียวกันพบว่า ไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลสจะก่อให้เกิดไมโครแคปซูลที่มีลักษณะกลมและผิวเรียบ ส่วนเอธิลเซลลูโลสก่อให้เกิดไมโครแคปซูลที่ปรากฏผลึกขนาดเล็กของยาที่บริเวณผิวของอนุภาค ในขณะที่ไดโตนานก่อให้เกิดเป็นอนุภาคนาขนาดเล็กที่มีรูปร่างไม่สม่ำเสมอ อนุภาคไดโคลฟีแนคโซเดียมที่ได้รับการพ่นแห้งร่วมกับระบบโพลีเมอร์ในน้ำจะมีคุณสมบัติในการไหลต่ำ

เมื่อทำการศึกษาถึงลักษณะโครงสร้างทางเคมีของไดโคลฟีแนคโซเดียมในอนุภาคที่ได้จากการพ่นแห้งพบว่า จะไม่เกิดการทำปฏิกิริยาระหว่างยาและโพลีเมอร์ที่ใช้ แต่เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปแบบของผลึกยาในบางส่วน นอกจากนี้พบว่าชนิดของโพลีเมอร์และอัตราส่วนระหว่างโพลีเมอร์ต่อยาที่ใช้ในตำรับเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อความเป็นผลึกของไดโคลฟีแนคโซเดียมในผลิตภัณฑ์พ่นแห้ง

ชนิดของโพลีเมอร์มีผลต่ออัตราการปลดปล่อยไดโคลฟีแนคโซเดียมจากไมโครแคปซูลอย่างเด่นชัด ในขณะที่ปริมาณของโพลีเมอร์จะส่งผลน้อยกว่า โดยไมโครแคปซูลชนิดที่ประกอบด้วยไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลส จะแสดงการปลดปล่อยปริมาณยาในระดับที่สูงกว่าชนิดที่ประกอบด้วยเอธิลเซลลูโลสที่อัตราส่วนระหว่างโพลีเมอร์ต่อยาเดียวกัน ไมโครแคปซูลซึ่งประกอบด้วยไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลส 6.57% และเอธิลเซลลูโลส 13.14% จะแสดงลักษณะการปลดปล่อยด้วยยาที่มีอัตราเร็วคงที่ตลอด 24 ชั่วโมง การศึกษานี้ยังครอบคลุมถึงการวิเคราะห์รูปแบบการปลดปล่อยด้วยยาและนำมาเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา เกษียณตำแหน่ง
สาขาวิชา เกษียณตำแหน่ง
ปีการศึกษา 2539

ลายมือชื่อนิติ นันทรัตน์ เพียรชอบ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา นันทรัตน์ เพียรชอบ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม นันทรัตน์ เพียรชอบ

C775222 : MAJOR MANUFACTURING PHARMACY

KEY WORD:

DICLOFENAC SODIUM/ MICROCAPSULE/ AQUEOUS POLYMERIC SYSTEM/
SPRAY DRYING TECHNIQUE

NANTHARAT PEARNCHOB : PREPARATION AND EVALUATION OF
DICLOFENAC SODIUM SPRAY-DRIED WITH AQUEOUS-BASED POLYMERIC
SYSTEMS. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. GRANPIMOL C. RITTHIDEJ, Ph.D.,
THESIS CO-ADVISOR : PIENKIT DANGPRASIRT, Ph.D. 181 pp. ISBN 974-634-867-1

Diclofenac sodium controlled release microcapsules containing various types and amounts of cellulose derivatives (hydroxypropylmethylcellulose, ethylcellulose) and chitosan were prepared by using spray drying technique. The types and amounts of polymers affected the optimum condition of spray drying process and physicochemical properties of spray dried powders. At the same polymer to drug ratio and spray drying condition, the preparation with hydroxypropylmethylcellulose completely formed spherical microcapsules with smooth surfaces, while drug crystals were presented on the surface of the spray dried microcapsules prepared from ethylcellulose. The powders prepared with chitosan generally were irregular microparticles. All spray dried products had poor flow characteristics.

There was no interaction between the drug and polymer. However, some drug crystals transformed to amorphous form due to rapid solidification during spray drying. In addition, it was found that the type of polymer and the polymer to drug ratio were the main factors affecting the crystallinity of diclofenac sodium in spray dried products.

The release characteristics of diclofenac sodium from microcapsules decreased with an increase in the amount of polymers. Type of polymer appeared to exert prominent effect on the release rate while the amount of these polymer played less prominent. Microcapsules with hydroxypropylmethylcellulose exhibited higher amount of drug release than those with ethylcellulose. The microcapsules containing 6.57% hydroxypropylmethylcellulose and 13.14% ethylcellulose exhibited a constant release rate up to 24 hours. The release models of all prepared microcapsules were also assessed in comparison with a commercial product.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา..... เกษียณอุตสาหกรรม.....

สาขาวิชา..... เกษียณอุตสาหกรรม.....

ปีการศึกษา..... 2539.....

ลายมือชื่อนิติ..... *Nantharat Pearnchob.*

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... *Granpimol C. Ritthidej*

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... *Pienkit Dangprasirt*



ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor, Associate Professor Granpimol C. Ritthidej, Ph.D. for her valuable advice, guidance and encouragement throughout this study. Her patience, kindness and understanding are also deeply appreciated.

My special thanks go to my co-advisor Dr. Pienkit Dangprasirt, Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Rangsit University, for his valuable suggestion.

Grateful appreciation is expressed to FMC Corporation, USA for kind provision of Aquacoat ECD-30 used in this study.

A special appreciation is also given to the Graduate School, Chulalongkorn University for granting partial financial support to fulfill this investigation.

The special acknowledgements is given to all members in the Department of Manufacturing Pharmacy and my friends for their kind assistance.

The love and encouragement given to me by my parents are invaluable.

CONTENTS

	Page
Thai Abstract.....	iv
English Abstract.....	v
Acknowledgements.....	vi
List of Tables.....	viii
List of Figures.....	xii
List of Abbreviations.....	xvi
Chapter	
I Introduction.....	1
II Experimental.....	56
III Results.....	72
IV Discussion and Conclusions.....	135
References.....	154
Appendices.....	166
Vitae.....	181

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

Table		Page
1	Characteristics of matrix diffusion systems.....	20
2	Interpretation of diffusional release mechanisms from drug release data from thin polymer film.....	31
3	Diffusional exponent and mechanism of diffusional release from various non-swellable controlled release systems.....	32
4	Diffusional exponent and mechanism of drug from various swellable controlled release systems.....	33
5	Aquacoat ^(R) specifications.....	45
6	Solubility of diclofenac sodium at room temperature.....	52
7	Formulation of spray dried solution for preliminary investigation...	58
8	Formulation of spray dried solution for each capsule.....	59
9	The percentage of polymer in each preparation.....	59
10	The polymer to drug ratios of solution.....	60
11	Parameters of spray drying process variables.....	61
12	Spray drying condition during the polymer to drug ratio variable studied.....	64
13	The percentages of the drug content and the moisture content of the spray dried products at various the spray drying conditions.....	79
14	The angle of repose, the bulk density and the true density of the products prepared from different conditions.....	81
15	The particle size distributions of the spray dried powders.....	82

Table (cont.)	Page
16 The percentage recovery of the spray dried product at various spray drying conditions.....	84
17 IR peaks of spectra of diclofenac sodium and of diclofenac sodium spray dried products at various the spray drying conditions.....	85
18 Summary of spray drying conditions used in the preparation of spray dried powders.....	90
19 The percentages of drug content of spray dried products prepared from different types and proportions of polymers.....	101
20 The moisture content of spray dried products prepared from different types and proportions of polymers.....	103
21 The angle of repose, the bulk density and the true density of products prepared from different types and proportions of polymers	104
22 The total pore volume values of spray dried powders of diclofenac sodium with different polymers.....	106
23 The particle size distributions of spray dried powders prepared from different types and proportions of polymers.....	107
24 The percentage recovery of spray dried product prepared from different types and proportions of polymers.....	108
25 IR peaks of spectra of spray dried powders of diclofenac sodium with different types and proportions of polymers.....	109
26 DSC peak temperatures of diclofenac sodium and of diclofenac sodium with different polymers spray dried powders.....	114
27 Comparison of linearity between plots of rate of release against reciprocal amount (1/Q) and amount (Q) of diclofenac sodium released from the microparticles in phosphate buffer pH 6.8.....	130
28 Correlation coefficient of the relationships between percentage drug released versus time (A), percentage drug released versus square root time (B), and log percentage drug remained versus time (C).....	131

Table (cont.)	Page
29 Absorbance of diclofenac sodium in 0.1 N.HCl acid determined at 275 nm.....	166
30 Absorbance of diclofenac sodium in phosphate buffer pH 6.8 determined at 277 nm.....	166
31 Percentage of diclofenac sodium release from blank capsules and commercial products in pH change method.....	167
32 Percentage of diclofenac sodium release from microparticles containing hydroxypropylmethylcellulose in pH change method....	167
33 Percentage of diclofenac sodium release from microparticles containing ethylcellulose in pH change method.....	168
34 Percentage of diclofenac sodium release from microparticles containing chitosan in pH change method.....	168
35 Percentage of diclofenac sodium release from microparticles containing hydroxypropylmethylcellulose and ethylcellulose in pH change method.....	169
36 Percentage of diclofenac sodium release from microparticles containing hydroxypropylmethylcellulose and chitosan in pH change method.....	170
37 The release rate of blank diclofenac sodium and Voltaren SR in pH change method.....	171
38 The release rate of diclofenac sodium from Formulations 1-3 in pH change method.....	171
39 The release rate of diclofenac sodium from Formulations 4-7 in pH change method.....	172
40 The release rate of diclofenac sodium from Formulations 8-10 in pH change method.....	172
41 The release rate of diclofenac sodium from Formulations 11-16 in pH change method.....	173

Table (cont.)	Page
42 The release rate of diclofenac sodium from Formulations 17-21 in pH change method.....	173
43 Values for rate, amount released and the corresponding reciprocal for the release of blank diclofenac sodium and Voltaren SR from pH change method.....	174
44 Values for rate, amount released and the corresponding reciprocal for the release of Formulations 1-3 from pH change method.....	174
45 Values for rate, amount released and the corresponding reciprocal for the release of Formulations 4-7 from pH change method.....	175
46 Values for rate, amount released and the corresponding reciprocal for the release of Formulations 8-10 from pH change method.....	176
47 Values for rate, amount released and the corresponding reciprocal for the release of Formulations 11-16 from pH change method.....	177
48 Values for rate, amount released and the corresponding reciprocal for the release of Formulations 17-21 from pH change method.....	178
49 Comparison of linearity between plots of rate of release against reciprocal and amount of diclofenac sodium released from the microparticles in buffer pH 6.8.....	179
50 The t-values of linearity between rate of release against reciprocal amount and amount.....	180
51 The t-values of percentage drug release.....	180

LIST OF FIGURES

Figure		Page
1	Matrix Microsphere.....	18
2	A two-dimensional representation of a random distribution of agent particles (filled squares) in a polymer matrix.....	21
3	Homogeneous and granular matrices.....	25
4	Zero-order, first-order and square root time release patterns from devices containing the same initial active agent content.....	39
5	Chemical structure of HPMC.....	40
6	Effects of concentration and viscosity type on viscosity of aqueous solutions of HPMC.....	41
7	Chemical structure of ethylcellulose.....	45
8	N-acetyl-D-glucosamine repeating unit.....	47
9	D-glucosamine repeating unit.....	48
10	Diclofenac sodium.....	51
11	Photomicrographs of original diclofenac sodium powder.....	72
12	Photomicrographs of spray dried particles prepared at various polymer to drug ratios in the formulations.....	74
13	Photomicrographs of spray dried particles prepared at various inlet air temperatures.....	75
14	Photomicrographs of spray dried particles prepared at various feed rates.....	76

Figure (cont.)	Page
15 Photomicrographs of spray dried particles prepared at atomizing air pressures.....	78
16 IR spectra of diclofenac sodium with HPMC spray dried powders prepared from different polymer to drug ratios of solution.....	86
17 IR spectra of diclofenac sodium with HPMC spray dried powders prepared from different inlet air temperatures.....	87
18 IR spectra of diclofenac sodium with HPMC spray dried powders prepared from different feed rates.....	88
19 IR spectra of diclofenac sodium with HPMC spray dried powders prepared from different atomizing air pressures.....	89
20 Photomicrographs of diclofenac sodium with HPMC spray dried particles prepared at various polymer to drug ratios in the formulations.....	92
21 Photomicrographs of diclofenac sodium with Aquacoat ^(R) spray dried particles prepared at various polymer to drug ratios in the formulations.....	94
22 Photomicrographs of diclofenac sodium with chitosan spray dried particles prepared at various polymer to drug ratios in the formulations.....	95
23 Photomicrographs of diclofenac sodium with HPMC and Aquacoat ^(R) spray dried particles prepared at various polymer to drug ratios in the formulations (Formulations 12 and 13).....	96
24 Photomicrographs of diclofenac sodium with HPMC and Aquacoat ^(R) spray dried particles prepared at various polymer to drug ratios in the formulations (Formulations 13, 15 and 16).....	97
25 Photomicrographs of diclofenac sodium with HPMC and chitosan spray dried particles prepared at various polymer to drug ratios in the formulations (Formulations 17-19).....	99

Figure (cont.)	Page
26 Photomicrographs of diclofenac sodium with HPMC and chitosan spray dried particles prepared at various polymer to drug ratios in the formulations (Formulations 19-21).....	100
27 IR spectra of diclofenac sodium with single polymer systems.....	110
28 IR spectra of diclofenac sodium with combined polymers systems.....	111
29 X-ray diffractograms of diclofenac sodium and of diclofenac sodium with different polymers spray dried powders.....	113
30 DSC thermograms of diclofenac sodium and of diclofenac sodium with different polymers spray dried powders.....	115
31 The release profiles of diclofenac sodium capsule and commercial product by pH changing system.....	117
32 The release rate profiles of diclofenac sodium capsule and commercial product by pH changing system.....	117
33 The release profiles of diclofenac sodium with HPMC spray dried powders by pH changing system.....	119
34 The release rate profiles of diclofenac sodium with HPMC spray dried powders by pH changing system.....	119
35 The release profiles of diclofenac sodium with ethylcellulose spray dried powders by pH changing system.....	121
36 The release rate profiles of diclofenac sodium with ethylcellulose spray dried powders by pH changing system.....	121
37 The release profiles of diclofenac sodium with chitosan spray dried powders by pH changing system.....	123

Figure (cont.)	Page
38 The release rate profiles of diclofenac sodium with chitosan spray dried powders by pH changing system.....	123
39 The release profiles of diclofenac sodium with HPMC and ethylcellulose spray dried powders at various proportions of drug by pH changing system.....	125
40 The release rate profiles of diclofenac sodium with HPMC and ethylcellulose spray dried powders at various proportions of drug by pH changing system.....	125
41 The release profiles of diclofenac sodium with HPMC and ethylcellulose spray dried powders at various types and proportions of polymer by pH changing system.....	126
42 The release rate profiles of diclofenac sodium with HPMC and ethylcellulose spray dried powders at various types and proportions of polymer by pH changing system.....	126
43 The release profiles of diclofenac sodium with HPMC and chitosan spray dried powders by RH changing system.....	128
44 The release rate profiles of diclofenac sodium with HPMC and chitosan spray dried powders by pH changing system.....	128

LIST OF ABBREVIATIONS

bar	kg/cm ²
°C	degree celsius (centigrade)
cm.	centimetre (s)
CT	chitosan
DS	diclofenac sodium
DSC	differential scanning calorimetry
EC	ethylcellulose
e.g.	exempli gratia, for example
et al.	et alii, and others
g.	gram (s)
HCl	hydrochloric acid
HPMC	hydroxypropylmethylcellulose
hr	hour (s)
i.e.	id est, that is
IR	infrared
kg.	kilogram (s)
KH ₂ PO ₄	potassium dihydrogen phosphate
min.	minute (s)
mg.	milligram (s)
ml.	millilitre (s)
N.	normality
NaOH	sodium hydroxide
NF	The National Formulary

nm.	nanometre (s)
no.	number
pH	the negative logarithm of the hydrogen ion concentration
pKa	the negative logarithm of the dissociation constant
q.s.	make to volume
r^2	coefficient of determination
% RH	percentage of relative humidity
rpm	revolution per minute
SD	standard deviation
SEM	scanning electron photomicrograph
USP	The United States Pharmacopeia
UV	ultraviolet
w/w	weight by weight
w/v	weight by volume
$\mu\text{g.}$	microgram (s)
$\mu\text{m.}$	micrometre (s)
%	percentage

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย