กลไกการเพิ่มการละลายของอินโดเมทธาซิน โซลิด ดิสเพอร์ชั่น และยาบรรจุแคปซูล ซึ่งเตรียมโดยเปลี่ยนอัตราส่วนและชนิดของตัวพา

นายสมลักษณ์ คงเมือง

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2534

ISBN 974-579-648-4

MECHANISMS OF INCREASING DISSOLUTION OF INDOMETHACIN SOLID DISPERSION AND CORRESPONDING CAPSULES PREPARED BY VARIOUS AMOUNT AND TYPES OF CARRIERS

SOMLAK KONGMUANG

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy
Department of Industrial Pharmacy
Graduate School
Chulalongkorn University
1991

ISBN 974-579-648-4

Thesis Title	Mechanisms of Increasing Dissolution of Indomethacin Solid Dispersion and Corresponding Capsules Prepared by Various Amount and Types of Carriers
By	Somlak Kongmuang
Department	Industrial Pharmacy
Thesis Advisor	Assoc.Prof. Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D.
Thesis Co-Advisor	Assoc.Prof. Sunibhond Pummangura, Ph.D.

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

Thavorn Vajrabhaya ..... Dean of Graduate School

(Professor Thavorn Vajrabhaya, Ph.D.)

Thesis Committee

P. Kulvanich ..... Chairman

(Assis.Prof. Poj Kulvanich, Ph.D.)

Garnpimol C. Ritthidej ..... Thesis Advisor

(Assoc.Prof. Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D.)

Sunibhond Pummangura ..... Thesis Co-Advisor

(Assoc.Prof. Sunibhond Pummangura, Ph.D.)

Vanee Krisnamis ..... Member

(Assoc.Prof. Vanee Krisnamis, M.Sc.)

Duangchit Panomvana ..... Member

(Assoc.Prof. Duangchit Panomvana, Ph.D.)

สมลักษณ์ คงเมือง : กลไกการเพิ่มการละลายของอินโดเมทธาซิน โซลิด ดิสเพอร์ชั่น และยาบรรจุแคปซูล ซึ่งเตรียมโดยเปลี่ยนอัตราส่วนและชนิดของตัวพา (MECHANISMS OF INCREASING DISSOLUTION OF INDOMETHACIN SOLID DISPERSION AND CORRESPONDING CAPSULES PREPARED BY VARIOUS AMOUNT AND TYPES OF CARRIERS) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร. กาญจน์พิมล ฤทธิเดช, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ.ดร. สุนิพนธ์ ภุมมางกูร, 241 หน้า ISBN 974-579-648-4

การศึกษานี้จะศึกษาถึงความสามารถและกลไกการเพิ่มการละลายของอินโดเมทธาซิน (IDM) ซึ่งเตรียมโดยวิธีใช้ตัวทำละลายโซลิดดิสเพอร์ชั่นเทคนิค โดยปรับอัตราและเปลี่ยนชนิดของตัวพาซึ่งมี 4 ชนิด ได้แก่ mannitol, PEG 4000, PVP K 30 และ sodium lauryl sulfate (SLS) โดยจะเปรียบเทียบกับระบบของการผสมทางกายภาพ นอกจากนี้ยังรวมถึงการศึกษาการละลายของยาบรรจุแคปซูล

ระบบของโซลิดดิสเพอร์ชั่นจะแสดงการละลายสูงสุด ตามด้วยระบบผสมทางกายภาพ, ตัวยาที่ถูกกระทำโดยตัวทำละลาย และตัวยาเดี่ยว ตามลำดับ ระบบของ PEG 4000, PVP K 30 และ SLS จะแสดงการละลายของยาคล้ายคลึงกันและจะให้มากกว่าระบบของ mannitol เมื่อเพิ่มปริมาณของตัวยาจะพบว่ามีการเพิ่มการละลายทุกรูปแบบ ยกเว้นระบบของ IDM-SLS ที่ผสมทางกายภาพจะให้ผลตรงข้าม การละลายของแคปซูลของระบบโซลิดดิสเพอร์ชั่นจะให้ดีกว่าระบบอื่นและระบบของ IDM-SLS โซลิดดิสเพอร์ชั่น จะใช้เวลาน้อยที่สุดในการละลายยาครบ 80%

รูปถ่ายจาก Scanning Electron Microscope แสดงให้เห็นถึงการลดขนาดของอนุภาค การแยกกลุ่มก้อนของทุกระบบโซลิดดิสเพอร์ชั่น รวมถึงระบบ IDM-PVP K 30, IDM-PEG 4000 ที่ผสมทางกายภาพ ซึ่งจะเปรียบเทียบกับยาเดี่ยว การเปลี่ยนแปลงของจุลสภาวะของยาจะพบในระบบของ IDM-PVP K 30, IDM-PEG 4000 โซลิดดิสเพอร์ชั่น Thermograms, Infrared spectra และ X-ray diffractogram แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงรูปผลึกของยา โดยเปลี่ยนจากแบบที่ I เป็นแบบที่ II ในระบบโซลิดดิสเพอร์ชั่น ซึ่งคล้ายกับยาที่ถูกกระทำโดยตัวทำละลาย ยกเว้นระบบของ IDM-PVP K 30 จะมีการเปลี่ยนแปลงเป็นรูปแบบอสัณฐาน การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนจะพบในระบบของ IDM-PVP K 30 และอัตราส่วนที่มากขึ้นของ IDM-SLS โซลิดดิสเพอร์ชั่น จากวิธีการใช้ของเหลวซึมผ่าน พบว่า ความเปียกของผงยาจะดีขึ้นทั้งระบบโซลิดดิสเพอร์ชั่นและการผสมทางกายภาพ

ในการเพิ่มปริมาณของตัวพา จะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของกลไกที่เด่นชัดได้แก่ การลดขนาดของอนุภาค, การลดการรวมกลุ่มก้อน และ การเพิ่มความเปียกของผงยา

ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม
สาขาวิชา เภสัชอุตสาหกรรม
ปีการศึกษา 2534

ลายมือชื่อนิสิต .....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

SOMLAK KONGMUANG : MECHANISMS OF INCREASING DISSOLUTION OF INDOMETHACIN SOLID DISPERSION AND CORRESPONDING CAPSULES PREPARED BY VARIOUS AMOUNT AND TYPES OF CARRIERS. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. GARNPIMOL C. RITTHIDEJ, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR : ASSOC. PROF. SUNIBHOND PUMMANGURA, Ph.D. 241 PP. ISBN 974-579-648-4

This study is to elucidate the ability and mechanisms of enhancing dissolution of indomethacin (IDM). The systems, prepared by solvent solid dispersion technique with various amount and four types of carriers, mannitol, PEG 4000, PVP K 30 and sodium lauryl sulfate (SLS), compared with physical mixture systems. The dissolution of capsule containing the prepared systems was also studied.

Of four systems, solid dispersion systems showed the greatest dissolution, followed by physical mixture systems, treated IDM and untreated IDM respectively. Amount four types of carriers, PEG 4000, PVP K 30 and SLS seemed to produce the same dissolution of IDM but still more than mannitol. Increasing the amount of carriers increased the dissolution in all systems of all carriers except IDM-SLS physical mixture that exhibited the reversed effect. The dissolution of drug from capsule was better than the corresponding powder. IDM-SLS coprecipitate in capsule showed the fastest time for dissolving 80% of drug.

Scanning Electron photomicrograph showed that size reduction, deaggregation with deagglomeration appeared in all IDM-carrier solid dispersions and both IDM-PVP K 30, IDM PEG 4000 physical mixture when compared to untreated drug. Moreover, microenvironmental changing seemed to be occurred in IDM-PVP K 30, IDM-PEG 4000 solid dispersion. Differential thermal analysis thermograms; Infrared spectra and X-ray diffractograms revealed that IDM polymorph was changed from Form I to Form II in all solid dispersion as in treated drug, except IDM-PVP K 30 solid dispersion which showed an amorphous form. Complex formation was also appeared in IDM-PVP K 30 and higher ratio of IDM-SLS solid dispersion. Liquid penetration studies demonstrated that wettability increased in both solid dispersion and physical mixture.

Increasing the amount of carriers affected some degree of mechanisms especially particle size reduction, deaggregation and deagglomeration and wettability.

ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม
สาขาวิชา เภสัชอุตสาหกรรม
ปีการศึกษา 2534

ลายมือชื่อนิสิต Somlak Kongmuang
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา Garnpimol C. Ritthidej
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม Sunibhond

ACKNOWLEDGMENTS

I would like to express my deep appreciation to Dr. Garnpimol C. Ritthidej for her helpful suggestion, gentle guidance and warm encouragement throughout my studies.

To Dr. Sunibhond Pummangura, my thesis co-advisor, I wish to express my sincere gratitude for the time that he gave me in discussion and his invaluable advice during my work.

My special thanks are also given to Miss Nuanjun Juntarapanit for her IR spectra results.

A special appreciation is also extended to my graduate colleques for their warm friendship and all instructors including all staff members in the Faculty of Pharmaceutical Sciences at Chulalongkorn University for their advices and assistances.

This investigation was supported in part by a grant from the Graduate School, Chulalongkorn University, to which I am grateful.

Finally, I would like to express my deepest gratitude to my parents and my aunt for their continous support and care, without which I would not have been able to complete this portion of my study.

CONTENTS

LIST OF TABLE

LIST OF FIGURE

FIGURE Page

FIGURE Page

FIGURE Page

FIGURE Page

ABBREVIATIONS

AVG	average
^{o}C	celcius degree
cm	centimeter
CO_2	carbon dioxide
Cu	Copper
% CV	percent of variation coefficient
DTA	differential thermal analysis
gm	gram
IDM	Indomethacin
IR	Infrared
kv	kilo volt
mA	milliampere
Man	Mannitol
mcq	microgram
min	minute
ml	milliliter
mm	millimeter
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
no or #	number
PEG	polyethylene glycol
PHY	physical mixture
PVP	polyvinylpyrrolidone
SLS	Sodium lauryl sulfate
SOL	Solid dispersion or coprecipitate
UV	ultraviolet