ผลของตัวแปรในกระบวนการผลิตและสูตรตำรับต่อการเกิดเพลเลตไดโคลฟีแนคโซเดียมที่เตรียมโดยเทคนิคการหลอม

นางสาวสุนทริยา รงรองเมือง

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชอุตสาหกรรม ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2548

ISBN 974-17-5006-4

EEFECT OF PROCESS AND FORMULATION VARIABLES ON FORMATION OF DICLOFENAC SODIUM PELLETS PREPARED BY MELT TECHNIQUE

Miss Soonthariya Rongrongmuang

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 2005
ISBN 974-17-5006-4

Thesis Titles	Effect of Process and Formulation Variables on Formation of Diclofenac Sodium Pellets Prepared by Melt Technique
By	Miss Soonthariya Rongrongmuang
Field of study	Industrial Pharmacy
Thesis advisor	Jittima Chatchawalsaisin, Ph.D.
Thesis Co-advisor	Assistant Professor Wichein Thanindratarn, M.Sc.in Pharm.

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

.....Pornpen Pramyothin.....Dean of the Faculty of Pharmaceutical Sciences

(Associate Professor Pornpen Pramyothin, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

.....P. Kulvanich.....Chairman

(Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

J Chatchawalsaisin..... Thesis Advisor

(Jittima Chatchawalsaisin, Ph.D.)

Wichein Thanindratarn..... Thesis Co-Advisor

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

.....N. Sutanthavibul..... Member

(Narueporn Sutanthavibul, Ph.D.)

.....W. Muangsiri.....Member

(Walaisiri Muangsiri, Ph.D.)

สุนทริยา รงรองเมือง : ผลของตัวแปรในกระบวนการผลิตและสูตรตำรับต่อการเกิดเพลเลตไดโคลฟีแนคโซเดียมที่เตรียมโดยเทคนิคการหลอม (EFFECT OF PROCESS AND FORMULATION VARIABLES ON FORMATION OF DICLOFENAC SODIUM PELLETS PREPARED BY MELT TECHNIQUE.) อ.ที่ปรึกษา : อ.ดร.จิตติมา ชัชวาลย์สายสินธ์, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ผศ.วิเชียร ธานินทร์ธราธาร, 186 หน้า. ISBN 974-17-5006-4.

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาการผลิตเพลเลตโดยเทคนิคการหลอม โดยใช้เครื่องผสมแบบแพลเนทารีซึ่งมีอุปกรณ์หุ้มให้ความร้อนและควบคุมอุณหภูมิ การศึกษาผลของตัวแปรในกระบวนการผลิตและสูตรตำรับต่อการเกิดเพลเลตไดโคลฟีแนคโซเดียม ทำโดยใช้กลีเซอริลโมโนสเทียเรตเป็นสารยึดเกาะ และออกแบบการทดลองแบบแฟคทอเรียล โดยเปลี่ยนแปลงความเร็วของใบพัด (100 รอบ และ 200 รอบ) อุณหภูมิที่ใช้ในการผสม (58 องซาเซลเซียส และ 78 องศาเซลเซียส) เวลาที่ใช้ในการผสม (5 นาที และ 15 นาที) และสารเพิ่มปริมาณ (แลกโทส และ ไดเบสิคแคลเซียมฟอสเฟต) นอกจากนี้การศึกษาผลของจุดหลอมเหลวและความหนืดของสารยึดเกาะ ทำโดยการเตรียมเพลเลตไดโคลฟีแนคโซเดียมที่มีแลกโทสเป็นสารเพิ่มปริมาณ และกลีเซอริลโมโนสเทียเรต Precirol® ATO5 Compritol 888 ATO® Gelucire 50/02 หรือ Tristearin® เป็นสารยึดเกาะ

ผลการวิจัยพบว่า ปริมาณของสารยึดเกาะที่ใช้ในการเตรียมเพลเลตขึ้นกับชนิดของสารยึดเกาะและชนิดของสารเพิ่มปริมาณที่ใช้ ความเร็วของใบพัดและชนิดของสารเพิ่มปริมาณเป็นตัวแปรสำคัญที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทางกายภาพของเพลเลต เมื่อความเร็วที่ใช้ในการผสมเพิ่มขึ้นทำให้เพลเลตมีขนาดโตขึ้นและการกระจายของขนาดแคบ เพลเลตที่เตรียมโดยใช้ไดเบสิคแคลเซียมฟอสเฟตมีผิวเรียบและกลมกว่าเพลเลตที่เตรียมจากแลกโทส ความหนาแน่นจริงของเพลเลตขึ้นกับความหนาแน่นจริงของสารเพิ่มปริมาณที่นำมาใช้เตรียม สารยึดเกาะที่มีจุดหลอมเหลวต่ำให้เพลเลตที่กลมกว่า สารยึดเกาะที่มีความหนืดต่ำให้เพลเลตที่มีการกระจายของขนาดแคบ เพลเลตที่เตรียมได้จากการวิจัยนี้พบว่ามีการไหลที่ดี ปริมาณตัวยาสำคัญของเพลเลตที่เตรียมจากแลกโทสผ่านมาตรฐานตำรายาประเทศสหรัฐอเมริกา 27 และพบว่ามีความคงสภาพภายหลังการเก็บในสภาวะเร่งที่ 45 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ 75 เปอร์เซนต์เป็นเวลา 4 เดือน เพลเลตที่เตรียมจากไดเบสิคแคลเซียมฟอสเฟตอาจเกิดการเสื่อมสลายของตัวยาสำคัญ แต่ตรวจวิเคราะห์ไม่พบ diclofenac related compound A เพลเลตส่วนใหญ่มีการปลดปล่อยยานอกร่างกายมากกว่า 80 เปอร์เซนต์ ผลการวิจัยนี้พิสูจน์ว่าตัวแปรของกระบวนการและสูตรตำรับมีผลต่อคุณภาพของเพลเลตที่เตรียมโดยเครื่องผสมแบบแพลเนทารี

ภาควิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม.....ลายมือชื่อนิสิต.....สุนทริยา รงรองเมือง.....

สาขาวิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....จิตติมา ชัชวาลย์สายสินธ์.....

ปีการศึกษา.....2548.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4576620233 : MAJOR MANUFACTURING PHARMACY
KEY WORD : DICLOFENAC SODIUM / PELLETS / MELT TECHNIQUE / PELLETIZATION / GLYCERYL MONOSTEARATE

SOONTHARIYA RONGRONGMUANG : EFFECT OF PROCESS AND FORMULATION VARIABLES ON FORMATION OF DICLOFENAC SODIUM PELLETS PREPARED BY MELT TECHNIQUE. THESIS ADVISOR : JITTIMA CHATCHAWALSAISIN, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR : ASST. PROF. WICHEIN THANINDRATRAN, M.Sc.in Pharm., 186 pp. ISBN 974-17-5006-4.

A melt pelletization process was investigated in a planetary mixer with heat from heating jacket. The effect of process variables, i.e. mixing speed (100 rpm and 200 rpm), temperature (58°C and 78°C) and time (5 min and 15 min), and formulation variable, i.e. types of filler (lactose and dibasic calcium phosphate), on formation of diclofenac sodium pellets, were investigated by mean of factorially designed experiments using glyceryl monostearate as a binder. The effect of binder melting point and viscosity was also investigated through the formulation containing lactose and glyceryl monostearate, Precirol® ATO5, Compritol 888 ATO®, Gelucire 50/02 or Tristearin®.

The amounts of binder required to form pellets were dependent on types of binders and fillers. Mixing speed and types of filler were the most important variables affecting the physical properties of pellets. Increased mixing speed produced larger pellets with narrow size distribution. Pellets with dibasic calcium phosphate were smoother and rounder than pellets with lactose. True density of pellets depended on true density of filler. The binder of lower melting point gave rounder pellets. The binder of lower viscosity produced narrow size distribution of pellets. All the pellets possessed good flowability. Drug content of pellets prepared with lactose complied with USP 27 and the pellets were stable after storage at 45°C and 75% relative humidity for 4 mouths. Drug degradation could occur in pellets prepared with dibasic calcium phosphate. However, diclofenac related compound A was not presented. The 80 % drug release was obtained for most formulations. The results obtained from this study proved that the process and formulation variables affecting quality of pellets prepared by planetary mixer.

Department.....Manufacturing Pharmacy..... Student's name..S. Rongrongmuang
Field of study.....Industrial Pharmacy..... Advisor's name..J. Chatchawalsaisin
Academic year.....2005..... Co-Advisor's name..Wichein Thanin

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my grateful and sincere thankfulness to my thesis advisor, Jittima Chatchawalsaisin, Ph.D. for her invaluable attention, guidance, encouragement and support throughout this research. Her generosity and helpfulness are really appreciated.

Special acknowledgement is given to my thesis co-advisor, Assistant Professor Wichein Thanindratarn for his invaluable attention and guidance. Acknowledgement is also extended to Vipaporn Panapisal, Ph.D. in Pharmaceutics, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University for her thoughtful advices during data analysis.

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

I wish to thank Gattefosse, France for the supply of Glyceryl behenate (Compritol 888 ATO®), Glyceryl pamitostearate (Precirol® ATO5), Saturated polyglycolized glycerides (Gelucire 50/02).

My special thanks is send to all staff and members in the department of Manufacturing Pharmacy and all of my friends in Master's degree for their encouragement and assistance.

Finally, I would like to express my tremendous gratitude to my parents. Their endless love and encouragement given to me are immeasurable and contributed me to finish this work.

CONTENTS

LIST OF TABLES

Page

Page

LIST OF FIGURES

Page

Page

Page

Page

Page

Page

Page

LIST OF ABBREVIATIONS

%	percentage
#	number
µg	microgram (s)
µm	micrometer
°	degree
° C	degree celcius (centrigrade)
CA	dibasic calcium phosphate formulation
CP	Compritol formulation
DS	diclofenac sodium
dbcp	dibasic calcium phosphate
d_g	geometric weight mean
g	gram (s)
GMS	glyceryl monostearate
GL	Gelucire50/02 formulation
HCl	hydrochloric acid
hr	hour (s)
IR	infrared
LA	lactose formulation
mg	milligram (s)
min	minute (s)
ml	milliliter (s)
MP	melting point
mPa.s	millipascal.second
PEGs	polyethylene glycols
pH	the negative logarithm of the hydrogen ion concentration
PR	Precirol formulation
q.s.	make to volume
rpm	round per minute

RSD	relative standard deviation
sec.	second
s_g	geometric standard deviation
SEM	scanning electron microscopy
TS	Tristearin formulation
UV	ultraviolet