ลักษณะการปลดปล่อยตัวยาแบบออกฤทธิ์เนิ่นนานของเพลเลท และเพลเลทที่ผ่านการตอกอัด ซึ่งประกอบขึ้นจากสารกลุ่มไขมัน หรือขี้ผึ้ง

นาย มนต์ชัย สีอุไรย์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชอุตสาหกรรม ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม
คณะเภสัชศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2542

ISBN 974-332-906-4

SUSTAINED RELEASE CHARACTERISTICS OF PELLETS AND COMPRESSED PELLETS CONTAINING LIPIDIC OR WAXY SUBSTANCES

Mr. Monchai Siurai

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy
Department of Manufacturing Pharmacy
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University
Academic Year 1999

ISBN 974-332-906-4

Thesis Titles	Sustained Release Characteristics of Pellets and Compressed Pellets Containing Lipidic or Waxy Substances
By	Mr. Monchai Siurai
Department	Manufacturing Pharmacy
Thesis advisor	Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.

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

.....

(Associate Professor Sunibhond Pummangura, Ph.D.)

Dean of Faculty of Pharmaceutical Sciences

Thesis Committee

..... Chairman

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

..... Thesis Advisor

(Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

..... Member

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

..... Member

(Assistant Professor Panida Vayumhasuwan, Ph.D.)

..... Member

(Narueporn Sutanthavibul, Ph.D.)

มนต์ชัย สีอุไรย์ : ลักษณะการปลดปล่อยตัวยาแบบออกฤทธิ์เนิ่นนานของเพลเลทและเพลเลทที่ผ่านการตอกอัด ซึ่งประกอบขึ้นจากสารกลุ่มไขมัน หรือขี้ผึ้ง (SUSTAINED RELEASE CHARACTERISTICS OF PELLETS AND COMPRESSED PELLETS CONTAINING LIPIDIC OR WAXY SUBSTANCES.) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร. พจน์ กุลวานิช, 264 หน้า. ISBN 974-332-906-4.

โพรพราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์ขี้ผึ้งเมทริกซ์เพลเลท เตรียมขึ้นด้วยเทคนิคเอกทรูชั่นสเฟียร์โรไนซ์เซชั่น โดยการนำสารจำพวกขี้ผึ้งชนิดต่าง ๆ มาเป็นสารก่อเมทริกซ์ และแลคโตสที่อยู่ในสูตรตำรับจะทำหน้าที่เป็นแชแนลลิ่งเอเจนท์ ชนิด และปริมาณของส่วนประกอบในเมทริกซ์ จะมีผลต่อสภาวะการเตรียมโดยเอกทรูชั่นสเฟียร์โรไนซ์เซชั่น และคุณสมบัติทางกายภาพของเมทริกซ์เพลเลทที่เตรียมได้ ลักษณะการปลดปล่อยโพรพราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์จากขี้ผึ้งเมทริกซ์เพลเลทไม่ได้ถูกยืดออกเพียงพอที่จะมีคุณสมบัติออกฤทธิ์เนิ่นนานอย่างที่ต้องการ ยกเว้นเมื่อใช้คอมไพรตอลที่ปริมาณสูง ดังนั้น การตอกอัดเมทริกซ์เพลเลท ให้เป็นยาเม็ดเมทริกซ์ จึงเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพในการลดอัตราเร็วในการปลดปล่อยตัวยาให้อยู่ในระดับที่ต้องการ อัตราเร็วในการปลดปล่อยตัวยาจะลดลงเมื่อปริมาณของขี้ผึ้ง หรือโพรพราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์เพิ่มขึ้น ขณะที่การเพิ่มแลคโตส มีแนวโน้มในการเพิ่มการปลดปล่อยตัวยา ลักษณะการปลดปล่อยโพรพราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์จากทุกสูตรตำรับจะขึ้นอยู่กับสภาวะแวดล้อมความเป็นกรด ด่างของตัวกลาง พบว่า ลูบริแทบ® คอมไพรตอล® พรีซิรอล® เป็นขี้ผึ้งที่เหมาะสมที่สุดในระหว่างกระบวนการผลิต และให้รูปแบบการปลดปล่อยยาที่น่าพอใจที่สุด การปรับปริมาณของขี้ผึ้งเหล่านี้ หรือสารอื่น ๆ สามารถทำให้การปลดปล่อยโพรพราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์จากยาเม็ดเมทริกซ์ สามารถเทียบเคียงได้กับผลิตภัณฑ์ในท้องตลาด

อินฟราเรดสเปกตรัมของเมทริกซ์ที่เตรียมได้แสดงให้เห็นว่าไม่มีปฏิกิริยาระหว่างกันของยา ขี้ผึ้ง และสารอื่น ๆ ที่อยู่ในสูตรตำรับ โพรพราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์ยังอยู่ในลักษณะที่เป็นผลึก และจากผลการศึกษาทางด้านเอกซ์เรย์ พบว่า พีคที่เป็นลักษณะเฉพาะของโพรพราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์ ยังคงอยู่ และมีการเปลี่ยนตำแหน่งอย่างไม่มีนัยสำคัญ ตำแหน่งของพีคหลักจากการศึกษาด้วยดีเอสซีพบว่าเกือบจะไม่เปลี่ยนแปลง

ภาควิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม.....ลายมือชื่อนิสิต.....

สาขาวิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ปีการศึกษา.....2542.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4076521333 : Major INDUSTRIAL PHARMACY
KEY WORD: PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE / LIPIDIC MATRIX / WAX MATRIX / MELTING SOLVENT / SUSTAINED RELEASE
MONCHAI SIURAI : SUSTAINED RELEASE CHARACTERISTICS OF PELLETS AND COMPRESSED PELLETS CONTAINING LIPIDIC OR WAXY SUBSTANCES. THESIS ADVISOR : ASSOC.PROF. POJ KULVANICH, Ph.D., 264 pp. ISBN 974-332-906-4.

Propranolol HCl wax matrix pellets were prepared by extrusion-spheronization technique. Various kinds of waxy material were used as matrix forming agent. Lactose was chosen as channeling agent in the formulation. The type and amount of matrix additives affected the condition of extrusion-spheronization process and the physical properties of matrix pellets. The release characteristics of propranolol HCl form wax matrix pellet were not prolonged enough to have sustained release properties as required except those containing highest percent of Compritol®. Thus, compaction of matrix pellets in to matrix tablet was very effective way for reducing drug release rate as required. The release rate was decreased with an increase in the content of wax or propranolol HCl, whereas increasing lactose tended to increase the drug release. The release characteristics of propranolol HCl from all formulations depended on environmental pH medium. Lubritab®, Compritol®, and Precirol® were found to be the most suitable waxes during the production process and exhibited the most satisfactory release profiles. Adjusting the level of these waxes or other additives could provide the release of propranolol HCl matrix tablet in compliance with commercial products.

The IR spectra of the obtained matrices indicated no interaction between drug, wax, and other additives in the formulation. Propranolol HCl was still in crystalline form and characteristic peaks of propranolol HCl were observed and negligibly shifted by x-ray diffractometry investigation. The position of the major peaks remained relatively unchanged by DSC investigation.

ภาควิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม.....ลายมือชื่อนิสิต.....

สาขาวิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ปีการศึกษา.....2542.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my grateful and sincere thankfulness to my thesis advisor, Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D. for his invaluable attention, guidance, encouragement and support throughout this research. His generosity and helpfulness are really appreciated.

Special acknowledgements are given to Mr. Paisan Setsuwan, Ph.D. National Metal and Material Center (MTEC), Ministry of Science, Technology and Environment, Thailand. For his helpfulness and supporting in X-ray diffractometry evaluations. The other special acknowledgements is extended to Assistant Professor Phongsak Kunluan, Department of Physiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University for his thoughtful advices and support for Image Analyzer in my work. A special acknowledgement is extended to Thai Powder Technology Center, Faculty of Engineer, Chulalongkorn University for supplying a momentous instrument, Xtruder®, in this research.

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

My special thanks is send to all staffs 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

Table (cont.) Page

Table (cont.) Page

Table (cont.) Page

Table (cont.) Page

Table (cont.) Page

Table (cont.) Page

LIST OF FIGURES

Figure Page

Figure (cont.) Page

Figure (cont.) Page

Figure (cont.) Page

Figure (cont.) Page

Figure (cont.) Page

Figure (cont.) Page

Figure (cont.) Page

Figure (cont.) Page

LIST OF ABBREVIATIONS

%	percentage
μg	microgram (s)
^{0}C	degree celcius (centrigrade)
^{0}	degree
cm	centimeter (s)
cm^3	cube centimeter (s)
CMC	carboxy methyl cellulose
DSC	differential scanning calorimetry
e.g.	exempli gratia, for example
et al.	Et alli, and others
g	gram (s)
GMS	glyceryl monostearate
HCl	hydrochloric acid or hydrochloride salt
hr	hour (s)
IR	infared
kg	kilogram (s)
kp	kilopound (s)
MCC	microcrystalline cellulose
mg	milligram (s)
min	minute (s)
ml	milliliter (s)
nm	nanometer (s)
No.	number
pH	the negative logarithm of the hydrogen ion concentration

pKa	the negative logarithm of the dissociation constant
PL	propranolol HCl
psi	pound per square inch
PVC	polyvinyl chloride
q.s.	make to volume
RPM	round per minute
SD	standard deviation
SEM	scanning electron microscopy
UV	ultraviolet
w/v	weight by volume
w/w	weight by weight