

ลักษณะการปลดปล่อยตัวจาก เมทริกซ์ซึ่ง เตรียมจากพงพ่นแห้ง
ของโพรพาราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์ และโคโคแซน



นางสาวศศิธร พากษ์มหาชัยกุล



ศูนย์วิทยทรัพยากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาคตามหลักสูตรปริญญา เกษศาสตร์มหาบัณฑิต
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ภาควิชา เกษษุคสาทรรม


บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2538

ISBN 974-632-799-2

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

RELEASE CHARACTERISTICS OF THE MATRICES
PREPARED FROM
CO-SPRAY DRIED POWDER OF PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE AND CHITOSAN



MISS SASITORN PRUGMAHACHAIKUL

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
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

1995

ISBN 974-632-799-2

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

ศศิธร พงษ์มหาชัยกุล : ลักษณะการปลดปล่อยตัวยาจากเมทริกซ์ซึ่งเตรียมจากผงแห้งของ
โพรพรานอลอล ไฮโดรคลอไรด์และไคโตแซน (RELEASE CHARACTERISTICS OF THE
MATRICES PREPARED FROM CO-SPRAY DRIED POWDER OF PROPRANOLOL
HYDROCHLORIDE AND CHITOSAN) อ.ที่ปรึกษา : ผศ.ดร.พจน์ กุลวานิช, อ.ที่ปรึกษาร่วม
: ดร.กฤษณา ไกรสินธุ์, 143 หน้า, ISBN 974-632-799-2

ศึกษาลักษณะการปลดปล่อยโพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์เมทริกซ์ ซึ่งเตรียมด้วยกระบวนการ
สเปรย์ตรายอิงเทคนิคโดยมีไคโตแซน หรือส่วนผสมของไคโตแซนและไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลส
เป็นส่วนประกอบ ไคโตแซนที่ใช้มีระดับดีอะเซทิลเลชันแตกต่างกัน เนื่องจากเวลาที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา
ดีอะเซทิลเลชันของไคตินต่างกัน ระดับดีอะเซทิลเลชันของไคโตแซนจะมีผลต่อคุณสมบัติทางกายภาพของ
เมทริกซ์ ลักษณะการปลดปล่อยโพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์จากเมทริกซ์ในระหว่างการละลายที่มีความ
เป็นกรดและความเป็นด่าง ในระหว่างการละลายที่เป็นกรดอัตราการปลดปล่อยลดลงเมื่อใช้ไคโตแซนที่
ระดับดีอะเซทิลเลชันต่ำลง ปริมาณของไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลสมีผลต่ออัตราการปลดปล่อยตัวยา
จากผลการทดลองพบว่าเมทริกซ์ซึ่งประกอบด้วย ไคโตแซนที่ได้จากดีอะเซทิลเลชันของไคติน โดยใช้เวลา
ในการทำปฏิกิริยา 2 ชั่วโมง และไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลส 5% แสดงลักษณะการปลดปล่อยตัวยา
ใกล้เคียงกับมาตรฐานตามข้อกำหนดของเภสัชภัณฑ์โพรพรานอลอลไฮโดรคลอไรด์ชนิดออกฤทธิ์นานในเภสัช
ตำรับของสหรัฐอเมริกา



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม.....
สาขาวิชา.....-.....
ปีการศึกษา..... 2538.....

ลายมือชื่อนิสิต.....ศศิธร พงษ์มหาชัยกุล.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....ดร.พจน์.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....กฤษณา ไกรสินธุ์.....

C 375182 : MAJOR MANUFACTURING PHARMACY
KEY WORD:

MATRICES / CO-SPRAY DRIED/ PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE/ CHITOSAN
SASITORN PRUGMAHACHAIKUL : RELEASE CHARACTERISTICS OF THE MATRICES
PREPARED FROM CO-SPRAY DRIED POWDER OF PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE
AND CHITOSAN. THESIS ADVISOR : ASST. PROF. POJ KULVANICH, Ph.D.,
THESIS CO-ADVISOR : KRISANA KRAISINTU, Ph.D. 143 PP. ISBN 974-
632-799-2

Release characteristics of propranolol hydrochloride matrices containing chitosan or the mixture of chitosan and hydroxypropylmethylcellulose were prepared by spray drying technique. Chitosan products having different degrees of deacetylation were obtained by varying reaction time in deacetylation process of chitin. Degree of deacetylation affected the physical property of matrices, release of propranolol hydrochloride from matrix in acid and alkali media. Reduction of release rate was correlated with decreasing degree of deacetylation of chitosan in acid medium. The amounts of hydroxypropylmethylcellulose appeared to effect the release rate. These matrices containing chitosan, processed by deacetylation for 2 hours in combination with 5% hydroxypropylmethylcellulose exhibited the release profile similar to the requirement for propranolol hydrochloride extended release capsule according to USP XXIII.

ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม.....

ลายมือชื่อนิสิต.....*ณัฐวิภา พงศ์เกษมทรัพย์*.....

สาขาวิชา.....-.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....*ดร.ปจ.กุลวานิช*.....

ปีการศึกษา.....2538.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....*Guy A. Hoj*.....

Acknowledgements

I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor , Assistant Professor Poj Kulvanich, Ph.D. for his invaluable advise, guidance and encouragement through this study. His patience, kindness and understanding are also deeply appreciated.

A special thank is extended to my thesis co-advisor, Dr. Krisana Kraisintu a director of Research and Development of Government Pharmaceutical Organization, for her invaluable guidance and suggestion.

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

The special acknowledgement is given to Mr.Ekkazin Lohasomboon and all staffs in Research and Development of Government Pharmaceutical Organization, for their assistance and encouragement.

Finally, 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
Chapter.....	
I. General Background.....	1
II. Experimental.....	38
III. Results.....	55
IV. Discussion and Conclusions.....	94
References.....	101
Appendices.....	108
Biography.....	143

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Tables

Table	Page
1 Interpretation of diffusional release mechanisms from drug release data from thin polymeric films.....	33
2 Diffusion exponent and mechanism of diffusional release from various swellable controlled release system.....	36
3 Diffusion exponent and mechanism of diffusional release from various non-swellable controlled release system.....	37
4 Formulation of each matrix.....	44
5 The different reaction time of chitosan in each formulation.....	44
6 Formulation of each matrix.....	54
7 Formulation of spray dried powder.....	54
8 Degree of deacetylation of chitosan products from various reaction time.....	55
9 Viscosity Value of 1% (w/v) chitosan in 2% acetic acid.....	58
10 The percent of moisture content and drug content.....	64
11 Particle size distribution of co-spray dried powder.....	65
12 Physical properties of the matrix tablet from different degree of deacetylation of chitosan.....	69
13 Correlation coefficient of the relationship between percent drug release versus time (A), log percent drug remained versus time (B), percent drug release versus square root time (C) in buffer pH 1.5 and buffer pH 6.8.....	81

Table	Page
14 Comparison of linearity between plots of release against reciprocal amount ($1/Q$) and amount (Q) of propranolol hydrochloride released from the matrices in buffer pH 1.5 and buffer pH 6.8.....	81
15 Correlation coefficient of the relationship between percent drug release versus time (A), log percent drug remained versus time (B), percent drug release versus square root time (C) in pH change method.....	89
16 Comparison of linearity between plots of release against reciprocal amount ($1/Q$) and amount (Q) of propranolol hydrochloride released from the matrices in pH change method.....	89
17 The value of kinetic constant (k), release exponent (n) and correlation coefficient (r^2) following linear regression of dissolution data for value of M_t/M_o in pH 1.5.....	90
18 The value of kinetic constant (k), release exponent (n) and correlation coefficient (r^2) following linear regression of dissolution data for value of M_t/M_o in pH 6.8.....	90
19 The value of kinetic constant (k), release exponent (n) and correlation coefficient (r^2) following linear regression of dissolution data for value of M_t/M_o in pH change method.....	90
20 Absorbance of propranolol hydrochloride in buffer pH 1.5 determined at 290 nm.....	114
21 Absorbance of propranolol hydrochloride in buffer pH 6.8 determined at 290 nm.....	115

Table	Page
22 Absorbance of propranolol hydrochloride in buffer pH 1.2 determined at 290 nm.....	117
23 Absorbance of propranolol hydrochloride in buffer pH 7.5 determined at 290 nm.....	118
24 Amount of propranolol hydrochloride releasing from Formulations I-III in buffer pH 1.5 and buffer pH 6.8.....	124
25 Amount of propranolol hydrochloride releasing from Formulations IV in buffer pH 1.5 and buffer pH 6.8.....	124
26 Amount of propranolol hydrochloride releasing from Formulations V-VII in buffer pH 1.5 and buffer pH 6.8.....	126
27 Amount of propranolol hydrochloride releasing from Formulations V-VII in pH change method.....	127
28 Amount of propranolol hydrochloride releasing from Formulations VII in pH change method.....	128
29 Release rate of propranolol hydrochloride from Formulation I-VII in buffer pH 1.5.....	129
30 Release rate of propranolol hydrochloride from Formulation I-VII in buffer pH 6.8.....	129
31 Release rate of propranolol hydrochloride from Formulation V-VII in pH change method.....	130
32 Percentage of labeled amount of propranolol hydrochloride dissolved at various time.....	131
33 Value for rate, amount release, and the corresponding reciprocal for the release of Formulations I-IV in buffer pH 1.5 and buffer pH 6.8.....	132

Table	Page
34 Value for rate, amount release, and the corresponding reciprocal for the release of Formulations V-VII in buffer pH 1.5 and buffer pH 6.8.....	133
35 Value for rate, amount release, and the corresponding reciprocal for the release of Formulations V-VII from pH change method.....	134
36 Comparison of linearity between plots of rate of release against reciprocal amount and amount of propranolol hydrochloride releasing from the matrices in buffer pH 6.8.....	136
37 t-test of linearity between rate of release against reciprocal amount and amount.....	138


 ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

List of Figures

Figure	Page
1 A cross section through a polymer matrix initially containing dispersed solid agent	10
2 Agent release mechanism for a monolithic matrix system.....	14
3 Systems using dissolution.....	18
4 Systems using osmotic pump.....	18
5 IR spectra of chitosans produced by different reaction time..	57
6 Photomicrograph of propranolol HCl.....	60
7 Photomicrograph of co-spray dried of Formulation I.....	60
8 Photomicrograph of co-spray dried of Formulation II.....	61
9 Photomicrograph of co-spray dried of Formulation III.....	61
10 Photomicrograph of co-spray dried of Formulation IV.....	62
11 Photomicrograph of co-spray dried of Formulation V.....	62
12 Photomicrograph of co-spray dried of Formulation VI.....	63
13 Photomicrograph of co-spray dried of Formulation VII.....	63
14 X-ray diffraction spectra of propranolol HCl.....	66
15 X-ray diffraction spectra of propranolol HCl-chitosan and propranolol HCl-chitosan-HPMC.....	67
16 Release profiles of propranolol HCl-chitosan matrices in buffer pH 1.5 and buffer pH 6.8.....	72
17 Release rate profiles of propranolol HCl-chitosan matrices in buffer pH 1.5 and buffer pH 6.8.....	73

Figure	Page
18 Release profiles of propranolol HCl-chitosan-HPMC matrices in buffer pH 1.5 and buffer pH 6.8.....	75
19 Release rate profiles of propranolol HCl-chitosan-HPMC matrices in buffer pH 1.5 and buffer pH 6.8.....	76
20 Release profiles of propranolol HCl-chitosan-HPMC matrices in pH change method.....	78
21 Release rate profiles of propranolol HCl-chitosan-HPMC matrices in pH change method.....	78
22 Release profile of Formulation VII in pH change method.....	79
23 Release rate profile of Formulation VII in pH change method.....	79
24 Higuchi plot of Propranolol HCl-chitosan matrices in buffer pH 1.5 and buffer pH 6.8.....	82
25 First-order plot of propranolol HCl-chitosan matrices in buffer pH 1.5 and buffer pH 6.8.....	83
26 Higuchi plot of Propranolol HCl-chitosan-HPMC matrices in buffer pH 1.5 and buffer pH 6.8.....	85
27 First-order plot of propranolol HCl-chitosan-HPMC matrices in buffer pH 1.5 and buffer pH 6.8.....	86
28 Higuchi plot of propranolol HCl-chitosan-HPMC matrices in pH change method.....	92
29 First-order plot of propranolol HCl-chitosan-HPMC matrices in pH change method.....	92

Figure	Page
30 Higuchi plot of Formulation VII.....	93
31 First-order plot of Formulation VII.....	93
32 Calibration curve of propranolol HCl in buffer pH 1.5 and buffer pH 6.8.....	116
33 Calibration curve of propranolol HCl in buffer pH 1.2 and buffer pH 7.5.....	119
34 Particle size distribution of Formulations I-IV co-spray dried powder.....	121
35 Particle size distribution of Formulations V-VII co-spray dried powder.....	122
36 High pressure liquid chromatogram of propranolol hydrochloride standard.....	140
37 High pressure liquid chromatogram of propranolol hydrochloride from co-spray dried powder of Formulation I.....	141
38 High pressure liquid chromatogram of propranolol hydrochloride from co-spray dried powder of Formulation II.....	142

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ABBREVIATIONS

°C	degree celsius
cm	centimeter
g	gram
hr	hour
HPMC	hydroxypropyl Methylcellulose
HCl	hydrochloride
IR	Infrared
kp	kilopound
kg	kilogram
L	liter
N	normal
NaOH	Sodium Hydroxide
nm	nanometer
min	minute
ml	milliliter
mm	millimeter
mg	milligram
bar	kg/cm ²
rpm	revolutions per minute
SD	standard deviation
UV	Ultraviolet
μ	micro, micron
μg	microgram