ไมโครเอนแคปซูเลชันของอินโดเมธาซินโดยวิธีโคอาเซอร์เวชันเชิงซ้อนของไคโตแซน-คาร์บอกซีเมธิลเซลลูโลสและไคโตแซน-เพคติน

นางสาวอัจฉริยา จรัสเรืองนิล

วิทยาพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2539

ISBN 974-634-122-5

Microencapsulation of Indomethacin by Complex Coacervation of Chitosan-Carboxymethylcellulose and Chitosan-Pectin

Miss Atchariya Jarusruangnil

A Thesis Submitted in Partial Fulfilment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy
Department of Manufacturing Pharmacy
Graduate School
Chulalongkorn University
1996

ISBN 974-634-122-5

Thesis Title	Microencapsulation of Indomethacin by Complex Coacervation of Chitosan-Carboxymethylcellulose and Chitosan-Pectin
By	Miss Atchariya Jarusruangnil
Department	Manufacturing Pharmacy
Thesis Advisor	Associate Professor Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D.

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in partial Fulfilment of the Requirements for the Master's Degree

.....Dean of Graduate School

(Associate Professor Santi Thoongsuwan, Ph.D.)

Thesis Committee

.....Chairman

(Assistant Professor Wichein Thanindratarn)

.....Thesis Advisor

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

.....Member

(Associate Professor Parunee Thanomkiat, M.Pharm.St.)

.....Member

(Nontima Vardhanabhuti, Ph.D.)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

อัจฉริยา จรัสเรืองนิล : ไมโครเอนแคปซูเลชันของอินโดเมธาซินโดยวิธีโคอาเซอร์เวชันเชิงซ้อนของไคโตแซน-คาร์บอกซีเมธิลเซลลูโลสและไคโตแซน-เพคติน (MICROENCAPSULATION OF INDOMETHACIN BY COMPLEX COACERVATION OF CHITOSAN-CARBOXYMETHYLCELLULOSE AND CHITOSAN-PECTIN) อ. ที่ปรึกษา : รศ. ดร. กาญจน์พิมล ฤทธิเดช, 177 หน้า. ISBN 974-634-122-5

รูปแบบยารับประทานไมโครแคปซูลซึ่งผลิตด้วยวิธีโคอาเซอร์เวชันเชิงซ้อนโดยใช้น้ำเป็นตัวทำละลายได้พัฒนาขึ้นเพื่อควบคุมการปลดปล่อยตัวยา ไมโครแคปซูลเกิดจากการทำปฏิกิริยาระหว่างประจุบวกของไคโตแซนและประจุลบของคาร์บอกซีเมธิลเซลลูโลสหรือเพคติน ไมโครแคปซูลห่อหุ้มตัวยาต้นแบบคืออินโดเมธาซิน ได้ทำการศึกษาคุณสมบัติของไมโครแคปซูลในด้านลักษณะพื้นผิว รูปร่าง ขนาดและการกระจายขนาดอนุภาค ความสามารถในการห่อหุ้มตัวยา รูปแบบการปลดปล่อยตัวยา แผนภูมิของ IR spectra และ DSC thermograms และตรวจสอบความสามารถในการผลิตซ้ำของตำรับที่เหมาะสม ผลการศึกษาพบว่า ความเข้มข้นของโพลีเมอร์จะมีผลต่อการเกิดเป็นไมโครแคปซูล การเกิดเป็นไมโครแคปซูลที่เตรียมจากไคโตแซน-เพคตินต้องเติมแคลเซียมคลอไรด์ เพื่อป้องกันการเกาะกลุ่มของไมโครแคปซูล ชนิดของโพลีเมอร์มีผลต่อลักษณะพื้นผิวของไมโครแคปซูล ผนังไมโครแคปซูลที่เตรียมจากไคโตแซน-คาร์บอกซีเมธิลเซลลูโลสมีลักษณะเรียบ มีคลื่นเล็กน้อย ขณะที่ไคโตแซน-เพคตินมีลักษณะขรุขระ มีรอยย่นมาก นอกจากนี้การทำให้แห้งจะมีผลต่อขนาดเฉลี่ยและการกระจายขนาดอนุภาคของไมโครแคปซูล โดยไคโตแซน-คาร์บอกซีเมธิลเซลลูโลสและไคโตแซน-เพคตินไมโครแคปซูล มีการกระจายขนาดอนุภาคในช่วง 40-291 และ 40-459 ไมครอน ตามลำดับ รูปแบบการปลดปล่อยตัวยาแสดงให้เห็นว่าทั้งไคโตแซน-คาร์บอกซีเมธิลเซลลูโลส และไคโตแซน-เพคตินไมโครแคปซูลมีการปลดปล่อยตัวยาตามแบบฮิกูชิ และได้นานถึง 24 ชั่วโมง ขึ้นกับความเข้มข้นของโพลีเมอร์ ปริมาณกลูตารัลดีไฮด์ และระยะเวลาที่ทำให้ผนังแข็งแรง ทั้งไคโตแซน-คาร์บอกซีเมธิลเซลลูโลสและไคโตแซน-เพคตินสามารถผลิตซ้ำเป็นอินโดเมธาซินไมโครแคปซูลได้

ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม ลายมือชื่อนิสิต อัจฉริยา จรัสเรืองนิล

สาขาวิชา เภสัชอุตสาหกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา กาญจน์พิมล ฤทธิเดช

ปีการศึกษา 2539 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

C775194 : MAJOR MANUFACTURING PHARMACY
KEY WORD: CHITOSAN/ CARBOXYMETHYLCELLULOSE/ PECTIN/ INDOMETHACIN/ MICROENCAPSULATION
ATCHARIYA JARUSRUANGNIL : MICROENCAPSULATION OF INDOMETHACIN BY COMPLEX COACERVATION OF CHITOSAN-CARBOXYMETHYLCELLULOSE AND CHITOSAN-PECTIN. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. GARNPIMOL C. RITTHIDEJ, Ph.D. 177 pp. ISBN 974-634-122-5

Microcapsule peroral dosage form prepared by complex coacervation technique using aqueous vehicle was developed in order to control drug release. Microcapsules were formed by interaction between positive charge of chitosan and negative charge of carboxymethylcellulose or pectin. Indomethacin, as a model drug, was entrapped in microcapsules. The physicochemical properties of microcapsules such as morphology, shape, size and size distribution, drug entrapment, drug release profiles, infrared spectra and differential scanning calorimetric thermograms were studied, and reproducibility of satisfactory preparations was also investigated. The results showed that polymer concentration affected the formation of microcapsules. In chitosan-pectin microencapsulation, calcium chloride was added to chitosan solution in order to prevent agglomeration of microcapsule droplets. Surface topography of microcapsules was affected by type of polymer. Microcapsule wall prepared from chitosan-carboxymethylcellulose was smooth and a little wavy while that prepared from chitosan-pectin was rough and heavily wrinkled. Moreover, drying process could affect the mean size and size distribution of microcapsules. Size distribution of chitosan-carboxymethylcellulose and chitosan-pectin microcapsules ranged between 40-291 and 40-459 microns, respectively. The drug release profiles showed that the release from both chitosan-carboxymethylcellulose and chitosan-pectin microcapsules followed Higuchi's model and could be sustained up to 24 hours depending on concentration of polymer, glutaraldehyde content, and hardening time. Both chitosan-carboxymethylcellulose and chitosan-pectin indomethacin microcapsules could be reproduced.

ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม ลายมือชื่อนิสิต Atchariya Jarusruangnil

สาขาวิชา เภสัชอุตสาหกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา Garnpimol C. Ritthidej

ปีการศึกษา 2539 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

Acknowledgements

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

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

To the other members of the thesis committee and Associate Professor Phensri Thongnopnua, Ph.D., I wish to express my appreciation for their valuable suggestions.

The special acknowledgement is given to all lecturers, staffs, and friends in the Department of Manufacturing Pharmacy for their assistance, friendships including providing in laboratory facilities.

Finally, I would like to express my infinite thanks and deepest gratitude to my parents for their endless love, continuous support, care and understanding.

Contents

List of Tables

List of Figures

Abbreviations

CMC	carboxymethylcellulose
cm	centimetre
cps	centipoises
CS	chitosan
°c	degree celcius
glu, glutaral	glutaraldehyde
gm	gram
hr	hour
IPA	isopropyl alcohol
kg	kilogram
L	litre
mg	miligram
ml	mililitre
min	minute
nm	nanometre
N	normal
Prep.	Preparation
rpm	revolution per minute
SD	standard deviation
soln	solution
vol.	volume
w/v	weight by volume
µg	microgram
µm	micrometre, micron