การเตรียมและประเมินผลไดโตแซน-คาร์บอกซีเมธิลเซลลูโลส ไมโครแคปซูลชนิดออกฤทธิ์นานที่บรรจุอินโดเมธาซิน

นางสาววรี ติยะบุญชัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2537

ISBN 974-584-847-6

Preparation and Evaluation of Chitosan-Carboxymethylcellulose Sustained Release Microcapsules Containing Indomethacin

Miss Waree Tiyaboonchai

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
1994

ISBN 974-584-847-6

Thesis Title	Preparation and Evaluation of Chitosan-Carboxymethylcellulose Sustained Release Microcapsules Containing Indomethacin
By	Miss Waree Tiyaboonchai
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

Santi Thoongsuwan
.....Dean of Graduate School
(Associate Professor Santi Thoongsuwan, Ph.D.)

Thesis Committee

P. Kulvanich
.....Chairman
(Assistant Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

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

W. Thanindratarn
.....Member
(Assistant Professor Wichein Thanindratarn)

Ubonthip Nimmannit
.....Member
(Associate Professor Ubonthip Nimmannit, Ph.D.)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

วรี ติยะบุญชัย : การเตรียมและประเมินผลไคโตแซน-คาร์บอกซีเมธิลเซลลูโลส ไมโครแคปซูลชนิดออกฤทธิ์นานที่บรรจุอินโดเมธาซิน (PREPARATION AND EVALUATION OF CHITOSAN-CARBOXYMETHYLCELLULOSE SUSTAINED RELEASE MICROCAPSULES CONTAINING INDOMETHACIN) อ. ที่ปรึกษา : รศ. ดร. กาญจน์พิมล ฤทธิเดช, 137 หน้า. ISBN 974-584-847-6

อินโดเมธาซินไมโครแคปซูลชนิดออกฤทธิ์นาน สามารถเตรียมได้ด้วยวิธีโคอาเซอร์เวชันเชิงซ้อน โดยการชักนำไคโตแซนซึ่งเป็นโพลีเมอร์ที่มีประจุบวก ให้เกิดปฏิกิริยาทางไอออนกับคาร์บอกซีเมธิลเซลลูโลสซึ่งเป็นโพลีเมอร์ที่มีประจุลบ ทำให้เกิดเป็นไมโครแคปซูลขึ้น ไมโครแคปซูลที่เตรียมได้ มีขนาดการกระจายอนุภาค อยู่ในช่วง 32-404 ไมครอน

สภาวะต่างๆในกระบวนการผลิต มีผลต่อลักษณะพื้นผิว และการปลดปล่อยตัวยาออกจากไมโครแคปซูล พบว่าผนังไมโครแคปซูลที่เตรียมจากสารละลายไคโตแซนพีเอช 3 จะเรียบกว่าผนังไมโครแคปซูลที่เตรียมจากสารละลายไคโตแซนพีเอช 4 และ 5 ตามลำดับ

เมื่อเพิ่มระยะเวลาในการแข็งตัว พบว่าไมโครแคปซูลที่เตรียมจากสารละลายไคโตแซนพีเอช 3 จะมีการปลดปล่อยตัวยาช้าลง และปลดปล่อยตัวยาได้ช้าที่สุดเมื่อใช้ กลูตาราลดีไฮด์ 1.0 กรัม/โพลีเมอร์ 1.0 กรัม ส่วนไมโครแคปซูลที่เตรียมจากสารละลายไคโตแซนพีเอช 4 และ 5 พบว่าการปลดปล่อยตัวยาช้าลง เมื่อลดระยะเวลาในการแข็งตัว และปลดปล่อยตัวยาได้ช้าที่สุด เมื่อใช้กลูตาราลดีไฮด์ 0.5 กรัม/โพลีเมอร์ 1.0 กรัม นอกจากนี้พบว่า ไมโครแคปซูลที่เตรียมจากสารละลายไคโตแซนพีเอช 3 การปลดปล่อยตัวยาจะเร็วที่สุด ส่วนไมโครแคปซูลที่เตรียมจากสารละลายไคโตแซนพีเอช 4 และ 5 การปลดปล่อยตัวยาจะใกล้เคียงกัน ดังนั้นจึงสามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาจากไมโครแคปซูลได้ โดยการควบคุมพีเอชของสารละลายไคโตแซน ระยะเวลาในการแข็งตัว และปริมาณกลูตาราลดีไฮด์

ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา ..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2537 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

C575237 : MAJOR MANUFACTURING PHARMACY
KEY WORD: CHITOSAN/ CARBOXYMETHYLCELLULOSE/ INDOMETHACIN/ MICROCAPSULES
WAREE TIYABOONCHAI: PREPARATION AND EVALUATION OF CHITOSAN-CARBOXYMETHYLCELLULOSE SUSTAINED RELEASE MICROCAPSULES CONTAINING INDOMETHACIN. THESIS ADVISOR: ASSO. PROF. GARNPIMOL C. RITTHIDEJ, Ph.D. 137 pp. ISBN 974-584-847-6

Controlled release indomethacin microcapsules can be prepared by using complex coacervation technique. The microcapsule is formed by ionic interaction of positive charged chitosan polymer and the negative charged carboxymethycellulose polymer. Size distribution of the resulting microcapsules ranged between 32-404 micron.

The processing conditions can affected the microcapsules surface topography and its drug release behaviour. It was found that the microcapsule prepared with pH3 of chitosan solution had the smoothest surface in comparison with those prepared with pH4 and pH5 of chitosan solution respectively.

The drug release of microcapsules prepared from pH 3 of chitosan solution was declined with increasing hardening time and the drug release was slowest when prepared with glytaraldehyde 1.0 gm/polymer 1.0 gm. While those prepared from pH 4 and pH 5 solution their drug release slow down with decresing hardening time and their drug release were slowest when prepared with glutaraldehyde 0.5 gm/polymer 1.0 gm. Further more it was found that microcapsules prepared from pH 3 of chitosan solution had fastest drug release profile. Microcapsules which were prepared from pH 4 and pH 5 of chitosan solution had similar drug release profile to one another. Hence microcapsules drug release can be controlled by varying the pH of chitosan solution, hardening time and glutaradehyde content.

ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม ลายมือชื่อนิสิต .....
สาขาวิชา ..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา Garnpimol C. Ritthidej
ปีการศึกษา 2537 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

Acknowledgements

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

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

To the other members of the thesis committee, I wish to express my appreciation for their valuable suggestions

The special acknowledgement is given to all staffs in the Department of Manufacturing Pharmacy for their assistance.

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

Table

List of Figures

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Figure Page

Abbreviations

CMC	carboxymethylcellulose
cm	centimetre
°c	degree Celsius
gm	gram
hr	hour
IPA	isopropyl alcohol
kg	kilogram
L	litre
mg	milligram
ml	millilitre
N	normal
nm	nanometer
psi	pound per square inch
rpm	revolution per minute
SD	standard deviation
w/v	weight by volume
µg	microgram
µm	micrometer