การเพิ่มการละลายของอินโดเมทธาซินโดยใช้เบต้าไซโคลเด็กซ์ตริน และโซเดียมลอริลซัลเฟตด้วยเทคนิคการพ่นแห้ง

นางสาวอลิศรา ธรรมิกสกุล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชอุตสาหกรรม ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม
คณะเภสัชศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2542

ISBN 974-332-900-5

ENHANCING DISSOLUTION OF INDOMETHACIN USING BETA-CYCLODEXTRIN AND SODIUM LAURYL SULFATE BY SPRAY DRYING TECHNIQUE

Miss Alisara Thanmiksakul

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 974-332-900-5

Thesis Title	Enhancing dissolution of indomethacin using beta-cyclodextrin and sodium lauryl sulfate by spray drying technique
By	Miss Alisara Thanmiksakul
Department	Manufacturing Pharmacy
Thesis Advisor	Narueporn Sutanthavibul, Ph.D.

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

.....Dean of Faculty of Pharmaceutical Sciences

(Associate Professor Sunibhond Pummangura, Ph.D.)

Thesis committee

.....Chairman

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

.....Thesis Advisor

(Narueporn Sutanthavibul, Ph.D.)

.....Member

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

.....Member

(Assistant Professor Sirisak Dumrongpisudthigul, M.Sc. in Pharm.)

.....Member

(Nontima Vardhanabhuti, Ph.D.)

อลิศรา ธรรมิกสกุล : การเพิ่มการละลายของอินโดเมทธาซินโดยใช้เบต้าไซโคลเด็กซ์ตรินและโซเดียมลอริลซัลเฟตด้วยเทคนิคการพ่นแห้ง (ENHANCING DISSOLUTION OF INDOMETHACIN USING BETA-CYCLODEXTRIN AND SODIUM LAURYL SULFATE BY SPRAY DRYING TECHNIQUE) อ.ที่ปรึกษา : อ.ดร. นฤพร สุตัณฑวิบูลย์, 296 หน้า. ISBN 974-332-900-5

ในการวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาถึง ผลขององค์ประกอบและสภาวะในกระบวนการพ่นแห้งเพื่อเพิ่มการละลายของตัวยาที่ละลายน้ำได้น้อย (อินโดเมทธาซิน) โซลิดดิสเพอร์ชั่นระหว่างอินโดเมทธาซินกับเบต้าไซโคลเด็กซ์ตรินที่อัตราส่วน 2:1, 1:1 และ 1:2 ในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์พีเอช 7.4 และอินโดเมทธาซินกับโซเดียมลอริลซัลเฟตที่ความเข้มข้น 13%, 20%, 27% และ 33% โดยน้ำหนัก ในสารละลายบัฟเฟอร์พีเอช 7.4 ได้เตรียมขึ้นโดยใช้สภาวะการพ่นแห้งที่แตกต่างกัน นำผลิตภัณฑ์ที่ได้มาประเมินด้วยอิเลคตรอนสแกนนิงไมโครสโกปี เพาเดอร์เอ็กซเรย์ดิฟแฟรคโตมิทรี ดิฟเฟอเรนเชียลสแกนนิงแคลอริมิทรี และฟูเรียร์-ทรานฟอร์มอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี พบว่ามีการเกิดปฏิกิริยาทางเคมีระหว่างอินโดเมทธาซินและเบต้าไซโคลเด็กซ์ตรินในระหว่างขบวนการพ่นแห้ง การศึกษาค่าการละลายและอัตราการละลายของอินโดเมทธาซินกับเบต้าไซโคลเด็กซ์ตริน พบว่าความสามารถในการละลายและอัตราการละลายสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญภายหลังจากขบวนการพ่นแห้งเมื่อเทียบกับอินโดเมทธาซินเดี่ยวๆ อินโดเมทธาซินที่ผ่านขบวนการฟนแห้งและสารผสมแห้งระหว่างอินโดเมทธาซินและเบต้าไซโคลเด็กซ์ตริน อย่างไรก็ตามอัตราส่วนโดยโมล สภาวะการพ่นแห้ง ได้แก่ อุณหภูมิในการพ่นแห้ง (130, 140 และ 150 องศาเซลเซียส) และอัตราเร็วในการป้อนน้ำยา (10,15 และ 20 มิลลิลิตรต่อนาที) ไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อความสามารถในการเพิ่มขึ้นของการละลายและอัตราการละลายเริ่มต้นของผลิตภัณฑ์ นอกจากนี้ วิธีไฮเพอร์ฟอร์แมนซ์ลิควิดโครมาโตกราฟี พบว่าการเติมเบต้าไซโคลเด็กซ์ตรินในขบวนการพ่นแห้งอินโดเมทธาซินกับเบต้าไซโคลเด็กซ์ตรินจะทำให้การสลายตัวของตัวยาช้าลงอย่างมีนัยสำคัญในระหว่างขบวนการพ่นแห้ง

ค่าการละลายและอัตราการละลายเริ่มต้นของอินโดเมทธาซินและโซเดียมลอริลซัลเฟตที่ได้จากการพ่นแห้งจะสูงกว่าอินโดเมทธาซินเดี่ยวๆ อินโดเมทธาซินที่ผ่านขบวนการพ่นแห้ง และสารผสมแห้งระหว่างอินโดเมทธาซินและโซเดียมลอริลซัลเฟต การศึกษาด้วยวิธีไฮเพอร์ฟอร์แมนซ์ลิควิดโครมาโตกราฟี พบว่ามีการสลายตัวอย่างรวดเร็วของอินโดเมทธาซิน เมื่อนำมาผ่านขบวนการพ่นแห้งร่วมกับโซเดียมลอริลซัลเฟต

ภาควิชา .....เภสัชอุตสาหกรรม..... **ลายมือชื่อนิสิต** .....อลิศรา ธรรมิกสกุล.....

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

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

4076533933 : Major INDUSTRIAL PHARMACY
##KEY WORD: INDOMETHACIN / BETA CYCLODEXTRIN / INCLUSION COMPLEX/ SPRAY DRYING / SODIUM LAURYL SULFATE / SOLID DISPERSION
ALISARA THANMIKSAKUL : ENHANCING DISSOLUTION OF INDOMETHACIN USING BETA-CYCLIDEXTRIN AND SODIUM LAURYL SULFATE BY SPRAY DRYING TECHNIQUE. THESIS ADVISOR : NARUEPORN SUTANTHAVIBUL, Ph.D., 296 pp.
ISBN 974-332-900-5

The effects of compositions and spray drying conditions on dissolution rate enhancement of poorly soluble drug indomethacin (IMC) were investigated in this study. Solid dispersion between IMC and beta cyclodextrin (BCD) at molar ratios of 2:1, 1:1 and 1:2 in phosphate buffer pH 7.4 and IMC and sodium lauryl sulfate (SLS) at concentrations of 13%, 20%, 27% and 33% w/w in phosphate buffer pH 7.4 were prepared by various spray drying conditions. The products were characterized by scanning electron microscopy (SEM), powder X-ray diffractometry (PXRD), differential scanning calorimetry (DSC) and fourier transform infrared (FTIR) spectrometry. Chemical interactions between IMC and BCD were found during the spray drying process. Solubility study and dissolution rate study of spray dried IMC/BCD suggested that there were significant solubility and dissolution rate increase with spray drying process compared to pure IMC, spray dried IMC and its physical mixtures. The spray drying conditions, such as inlet air temperatures (130 , 140 and 150 °C) and feed rates (10, 15 and 20 ml/min), however, were not shown to have significant effect on the solubility and initial dissolution rates. Moreover, High Performance Liquid Chromatography (HPLC) study showed that the addition of BCD in the spray dried powder of IMC/BCD retarded the degradation process of IMC during spray drying.

The solubility and initial dissolution rate of spray dried IMC/ SLS were higher than pure IMC, spray dried IMC and its physical mixtures. HPLC study showed that the degradation of IMC was accelerated by the spray drying process with SLS.

ภาควิชา .....เภสัชอุตสาหกรรม.....ลายมือชื่อนิสิต .....อลิศรา ธรรมิกสกุล.....
สาขาวิชา .....เภสัชอุตสาหกรรม.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....
ปีการศึกษา .....2542.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor, Dr. Narueporn Sutanthavibul for her helpful advice, guidance, encouragement and support throughout this work. Her kindness and heplfulness are also deeply appreciated.

My special thanks send to the Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Nareseaun University, for their heplfulness and support. The others special thank goes to Mr. Paisan Setsuwan Ph.D., National Metal and Material Technology Center (MTEC), Thailand Ministry of Science, Technology and Environment, for supporting in the X-ray diffractometry evaluations and knowledge advice.

I would like to express my thankfulness to the members of my thesis committee for spending their valuable time to read and be my thesis committee and for their good advises and suggestions.

A special appreciation is given to Chulalongkorn University for granting partial financial support to fulfill this investigation and providing research facillities. Special appreciation is also given to all staffs and members in the department of Manufacturing Pharmacy for their kindness and assistance throughout my work.

I would like to extend my good wishes to all of my friends and colleques for their kind assistance, encouragement and friendship.

And most importantly to my family, I would like to given extra special gratitude for their continuous support, care and encouragement.

CONTENTS

LIST OF TABLES

TABLE (cont.) **PAGE**

TABLE (cont.) **PAGE**

TABLE (cont.) **PAGE**

LIST OF FIGURES

FIGURE (cont.) **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**

FIGURE (cont.) **PAGE**

FIGURE (cont.) **PAGE**

LIST OF ABBREVIATIONS

BCD	=	beta cyclodextrin
Bar	=	kg/cm^2
B	=	bulk density
°C	=	degree celcius
%CV	=	percent coefficient of variation
conc.	=	concentration
DSC	=	differential scanning calorimetry
FTIR	=	fourier-transform infrared spectroscopy
g	=	gram (s)
hr	=	hour
HPLC	=	high-performance liquid chlormatography
K_c	=	apparent stability constant
IMC	=	indomethacin
M	=	molarity
mcg	=	microgram
mg	=	milligram
min	=	minute
ml	=	millilitre
nm	=	nanometer
no.	=	number
pH	=	the negative logarithm of the hydrogen ion
PM	=	physical mixture
pKa	=	the negative logarithm of the dissociation constant
q.s.	=	make to volume
PXRD	=	powder X-ray diffractometry
r	=	correlation coefficient
SD	=	standard deviation
SEM	=	scanning electron microscopy
SLS	=	sodium lauryl sulfate
T	=	tapped density
TGA	=	thermogravimetry analysis

USP	=	The United States Pharmacopoeia
UV	=	ultraviolet
w/w	=	weight by weight
%	=	percent