การเคลือบยาเม็ดโปรปราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์ด้วยฟิล์มไคโตแซน: แนวทางสู่การปลดปล่อยเร็วและการปลดปล่อยนาน

นายธวัชชัย แพชมัด

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาตรดุษฎีบัณฑิต
สาขาเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรมและเภสัชอุตสาหกรรม
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2542
ISBN 974-332-902-1
ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

FILM-COATING OF CHITOSAN ONTO PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE TABLETS: APPROACH TO FAST AND EXTENDED DRUG RELEASES

Mr. Thawatchai Phaechamud

A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Doctor of Philosophy in Pharmaceutics
Department of Pharmaceutics and Manufacturing Pharmacy
Graduate School
Chulalongkorn University
Academic year 1999
ISBN 974-332-902-1

Thesis Title	Film-Coating of Chitosan onto Propranolol Hydrochloride Tablets: Approach to Fast and Extended Drug Releases
By	Mr. Thawatchai Phaechamud
Department	Pharmaceutics and Manufacturing Pharmacy
Thesis Advisor	Associate Professor Garnpimol C. Ritthidej, Ph. D.
Thesis Co-Advisor	Professor Tamotsu Koizumi, Ph. D.

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Docter's Degree.

---------- Dean of Graduate School
(Associate Professor Suchada Kiranandana, Ph. D.)

Thesis Committee

P. Kulvanich ---------- Chairman
(Associate Professor Poj Kulvanich, Ph. D.)

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

Narong Sarisuta ---------- Member
(Associate Professor Narong Sarisuta, Ph. D.)

Phensri Thongnopnua ---------- Member
(Associate Professor Phensri Thongnopnua, Ph. D.)

Panida Vayumhasuwan ---------- Member
(Assistant Professor Panida Vayumhasuwan, Ph. D.)

---------- Member
(Narueporn Sutanthavibul, Ph. D.)

ธวัชชัย แพชมัด: การเคลือบยาเม็ดโปรปราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์ด้วยฟิล์มไคโตแซน: แนวทางสู่การปลดปล่อยเร็ว และการปลดปล่อยนาน (FILM-COATING OF CHITOSAN ONTO PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE TABLETS: APPROACH TO FAST AND EXTENDED DRUG RELEASES) อ. ที่ปรึกษา : รศ. ดร. กาญจน์พิมล ฤทธิเดช, อ. ที่ปรึกษาร่วม : ศ. ดร. ทามัทสุ โคอิสูมิ, 523 หน้า. ISBN 974-332-902-1.

แผ่นฟิล์มไคโตแซนอะซิเตต, ซิเตรต, ฟอร์เมต, ไกลโคเลต, แลคเตต, มาเลต และโพรพิโอเนตที่มีอัตราส่วนโดยโมลของกรดต่อกลูโคซามีน 1.2:1 เตรียมได้จากการระเหยตัวทำละลาย จากการศึกษาด้วย FT-IR spectrometry, DSC และ solid state ^{13}C NMR พบว่ามีหลักฐานการเกิดเอไมด์และเอสเธอร์ของฟิล์มไคโตแซนภายหลังการสัมผัสความร้อนชื้นที่ 60°ซ 75%RH และความร้อนแห้งที่ 130°ซ ตามลำดับ การลดลงของหมู่ที่ชอบน้ำภายหลังการเกิดเอไมด์และเอสเธอร์นำไปสู่การลดการดูดซับน้ำและการละลายของฟิล์ม ฟิล์มไคโตแซนอะซิเตตและโพรพิโอเนตภายหลังสัมผัสความร้อนชื้นมีการดูดซับน้ำและการละลายที่ต่ำขณะที่ค่าเหล่านี้ของไคโตแซนซิเตรตและมาเลตยังคงสูงอยู่ ดังนั้นฟิล์มสองชนิดแรกได้ถูกเลือกเพื่อใช้เป็นสารเคลือบสำหรับยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์นานและฟิล์มสองชนิดหลังสำหรับยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์เร็ว โปรปราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์ซึ่งบรรจุในยาเม็ดแกนถูกใช้เป็นยาโมเดล

อิทธิพลของพลาสติไซเซอร์ สี และ สารทึบแสงชนิดต่างๆต่อการเข้ากันได้กับสารละลายไคโตแซนหรือคุณสมบัติเชิงกลและการยึดติดได้รับการทดสอบ โพรไพลีน ไกลคอล, บริลเลี่ยน บลู และทัลคัมในความเข้มข้น 25, 0.5 และ 15% โดยน้ำหนักตามลำดับมีความเหมาะสมในการเป็นพลาสติไซเซอร์ สี และ สารทึบแสงสำหรับฟิล์มไคโตแซนซิเตรต เนื่องจากคุณสมบัติการละลายน้ำ การยึดติดที่ดี และมีความคงตัวภายหลังการเก็บเป็นเวลานาน ทำให้มีความเป็นไปได้ในการนำไคโตแซนซิเตรตเพื่อใช้เป็นสารเคลือบซึ่งนำไปสู่การปลดปล่อยเร็ว บริลเลียน บลูมีผลต่อการปลดปล่อยยาน้อยกว่า กรีน เอฟเอสและให้ความเข้มของสีที่เพียงพอต่อการแต่งสี การเติมโพรไพลีน ไกลคอล 25% และทัลคัมในปริมาณต่ำสามารถเพิ่มคุณสมบัติเชิงกลและทัลคัมมีแนวโน้มลดการดูดซับความชื้นและทำให้ไคโตแซนซิเตรตมีความมันเงา

ความร้อนชื้นที่ 60°ซ 75%RH มีประสิทธิภาพมากกว่าความร้อนชื้นที่ 45°ซ 75%RH และความร้อนแห้งที่ 60°ซ ในการยืดการปลดปล่อยยาให้นานขึ้นของยาเม็ดที่เคลือบด้วยฟิล์มไคโตแซนอะซิเตตซึ่งประกอบด้วยแมกนีเซียมสเตียเรต ทัลคัม หรือ ไทเทเนียม ไดออกไซด์ จากการศึกษาด้วย FT-IR spectrometry, powder X-ray diffraction และ DSC พบว่าโมเลกุลสเตียเรตจากแมกนีเซียมสเตียเรตสามารถทำปฏิกิริยากับหมู่อะมิโนซึ่งมีการโปรโตเนชั่นของไคโตแซนและภายหลังสัมผัสความร้อนชื้นมีการเกิดเอไมด์ในฟิล์มไคโตแซน ดังนั้นการเติมแมกนีเซียมสเตียเรตมีประสิทธิภาพในการยืดการปลดปล่อยยามากกว่า ทัลคัม และ ไทเทเนียม ไดออกไซด์ การเติมน้ำมันละหุ่งมีผลเพิ่มประสิทธิภาพการยืดการปลดปล่อยตัวยา ยูเรียที่ความเข้มข้น 5% สามารถลด lag time และเพิ่มปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อย ยาเม็ดที่ได้มีความคงตัวดีและมีการปลดปล่อยยาผ่านข้อกำหนดของยาโปรปราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์ชนิดออกฤทธิ์นาน 24 ชั่วโมงที่กำหนดใน USP XXIII

สมการ KGT2 ได้สร้างขึ้นเพื่ออธิบายลักษณะกราฟการปลดปล่อยยาจากตำรับที่เคลือบด้วยฟิล์มชนิดละลายได้และมีตัวยาบรรจุในสารแกน สมการนี้สามารถประยุกต์กับการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดเคลือบฟิล์มชนิดออกฤทธิ์เร็วและใช้คาดการณ์ถึงเวลาและอัตราการละลายของฟิล์มและอัตราการปลดปล่อยยาจากยาเม็ดแกนภายหลังการละลายของฟิล์ม สมการ KGT3 ถูกพัฒนาต่อมาจากสมการ KGT1 ภายใต้สมมติฐานว่าฟิล์มได้เปลี่ยนเป็นชนิดไม่ละลายโดยความร้อนชื้น สมการ first order และ KGT3 สามารถถูกฟิตได้เป็นอย่างดีกับเส้นกราฟส่วนมากของการปลดปล่อยยาชนิดออกฤทธิ์นานของเม็ดยาที่เคลือบด้วยฟิล์มไคโตแซนอะซิเตตที่ปรับปรุงแล้วภายหลังสัมผัสความร้อนชื้น กลไกการปลดปล่อยยามีลักษณะผสมระหว่างการควบคุมจากการแพร่และแรงดันออสโมติก

ภาควิชา เภสัชกรรม-เภสัชอุตสาหกรรม ลายมือชื่อนิสิต ธวัชชัย แพชมัด

สาขาวิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา

ปีการศึกษา 2542 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

C875466 : MAJOR PHARMACEUTICS
KEY WORD CHITOSAN / FILM COATING / PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE / TABLET / FAST RELEASE / EXTENDED RELEASE
THAWATCHAI PHAECHAMUD : FILM-COATING OF CHITOSAN ONTO PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE TABLETS: APPROACH TO FAST AND EXTENDED DRUG RELEASES. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. GARNPIMOL C. RITTHIDEJ, Ph. D., THESIS CO-ADVISOR : PROF. TAMOTSU KOIZUMI, Ph. D. 523pp. ISBN 974-332-902-1.

Cast films of chitosan acetate, citrate, formate, glycolate, lactate, malate and propionate containing acid : glucosamine unit at mole ratio of 1.2 : 1 were fabricated by solvent evaporation. From FT-IR, DSC and solid state ^{13}C NMR studies, there was an evidence of amide formation and esterification in chitosan salt films after moist heat treatment at 60°C 75%RH and dry heat treatment at 130°C respectively. The decrease in hydrophilic groups after amide formation and esterification led to the decrease in water sorption and dissolution of heat treated films. Water sorption and dissolution of chitosan acetate and propionate films after moist heat treatment were very low whereas those of chitosan citrate and malate films were still quite high. Thus the former two films after heat treatment were chosen to appiy as coating material for extended release coated tablet and the latter two films for fast release coated tablet. Propranolol HCl encapsulated in core tablet was used as model drug.

Effect of various plasticizers, colorants and opaquants on compatibility with chitosan solutions or mechanical and adhesion properties of chitosan film was investigated. Propylene glycol, brilliant blue or green FS and talcum at concentration of 25, 0.5 and 15% w/w respectively were proved as a suitable plasticizer, colorant and pigment for the chitosan citrate film. Owing to aqueous soluble and rapidly disintegrating properties, good adhesion and long term aging stability, chitosan citrate seemed potentially to be utilized for the film coating approaching to fast release. Brilliant blue affected drug release behavior less than green FS and could provide enough tinctorial strength for coloring. Addition of propylene glycol 25% and low amount of talcum could improve mechanical properties. Talcum could potentially reduce moisture sorption and provide desired glossiness of film coat.

Moist heat treatment at 60°C 75%RH was more effective than that at 45°C 75%RH and dry heat treatment at 60°C to prolong drug release of tablets coated with chitosan acetate film containing magnesium stearate, talcum or titanium dioxide. From FT-IR, powder X-ray diffraction and DSC studies, stearate molecules liberated from magnesium stearate could react with protonated amino groups of chitosan and further there was amide formation after moist heat treatment in chitosan film, thus incorporation of magnesium stearate was more effective than talcum and titanium dioxide to prolong drug release. An addition of castor oil into film containing magnesium stearate increased the effectiveness to prolonging drug release. Urea at concentration of 5% could shorten the lag time and enhance the amount of drug release. The stability of this coated tablet was good and the drug release complied with the USP XXIII for 24 hours propranolol HCl extended release product.

The mathematical expression, KGT2, was derived to describe the characteristic of drug release from soluble film coated preparation which the drug was in core material. This model expression could apply for the drug release from soluble chitosan film coated tablets and could predict the film dissolution time and rate and also the release rate of remained core tablet after film dissolution. KGT3 equation was sequentially developed from KGT1 by assuming that the film was altered to insoluble film by moist heat treatment. First order and KGT3 equations could be successfully fitted with most of sustained drug release profiles from tablets coated with modified chitosan acetate films after moist heat treatment. The release mechanism of encapsulated drug appeared concomitantly the diffusion controlled and osmotically driven force.

ภาควิชา เภสัชกรรม-เภสัชอุตสาหกรรม ลายมือชื่อนิสิต Thawatchai Phaechamud

สาขาวิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา Garnpimol C. Ritthidej

ปีการศึกษา 2542 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม T. Koizumi

ACKNOWLEDGEMENTS

I would sincerely like to thank Associate Professor Garnpimol C. Ritthidej for her guidance, everlasting optimism, enthusiasm and support throughout my graduate studies. I would like to express my honest gratitude and appreciation to Dr. Tamotsu Koizumi, the professor and head of department of Pharmaceutics at Toyama Medical and Pharmaceutical University, for practical advises and valuable discussion. Moreover, I am grateful to Associate Professor Duangdeun Meksuriyen and Dr. Nontima Vardhanabhuti for their concern and understanding. A special appreciation is extended to Archara Sangariyavanich and Suriya Puncha, the scientists at Physics Division, Office of Atomic Energy for Peace for their assistance and NRCT-JSPS for granting the financial support to fufill this investigation. The acknowledgement is given to all staffs in the faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University. I am thankful to my friend, Chukiet Pearnchana, for his valuable comment and humour. Lastly, I would like to thank my father, my mother and my sisters for their endless love, continuous support, care, understanding and encouragement carried me through.

CONTENTS

LIST OF TABLES

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

Table (Cont.) Page

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

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

%	percentage
%RH	percentage of relative humidity
β	beta
α	alpha
°C	degree celsius (centrigrade)
μm.	micrometre
AVG	average
cm.	centrimetre
cps.	centripoise
DSC	differential scanning calorimetry
e.g.	exempli gratia, for example
et al.	et alii, and others
FTIR	Fourier transform infrared spectroscopy
g.	gram
HCl	hydrochloric acid
HPLC	high performance liquid chromatography
HPMC	hydroxypropyl methyl cellulose
hr.	hour
i.e.	id est, that is
IR	infrared
Kp.	kilo pound
min.	minute
ml.	millilitre
N	normality
NaOH	sodium hydroxide
NF	The National Formulary
nm.	nanometre
NMR	nuclear magnetic resonance
no.	number
pH	the negative logarithm of the hydrogen ion concentration
pKa	the negative logarithm of the dissociation constant
rpm	revolution per minute
RT	room temperature
SD	standard deviation
SEM	scanning electron microscopy
USP	The United States Pharmacopeia
UV-vis	ultraviolet visible
w/v	weight/volume
w/w	weight/weight