การออกแบบและการประเมินแบบนอกร่างกายของยาเม็ดอะซัยโคลเวียร์ชนิดออกฤทธิ์นาน โดยการใช้ระบบเมทริกซ์แบบชอบน้ำ

นางสาวจิตรลดา เวสารัชช์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชอุตสาหกรรม ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2546

ISBN 974-17-5657-7

DESIGN AND *IN VITRO* EVALUATION OF ACYCLOVIR SUSTAINED RELEASE TABLET USING HYDROPHILIC MATRIX SYSTEM

Miss Chitralada Vasarach

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Sciences in Pharmacy in Industrial Pharmacy
Department of Manufacturing Pharmacy
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University
Academic Year 2003

ISBN 974-17-5657-7

Thesis Title	DESIGN AND *IN VITRO* EVALUATION OF ACYCLOVIR SUSTAINED RELEASE TABLET USING HYDROPHILIC MATRIX SYSTEM
By	Miss Chitralada Vasarach
Field of study	Industrial Pharmacy
Thesis Advisor	Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.
Thesis Co-advisor	Nontima Vardhanabhuti, Ph.D.

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

Boonyong Tantisira .....Dean of the Faculty of Pharmaceutical Sciences

(Associate Professor Boonyong Tantisira, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

Wichein Thanindratarn .....Chairman

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

P. Kulvanich ..... Thesis Advisor

(Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

N. Vardhanabhuti ..... Thesis Co-advisor

(Nontima Vardhanabhuti, Ph.D.)

..... Member

(Associate Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.)

J. Chatchawalsaisin ..... Member

(Jittima Chatchawalsaisin, Ph.D.)

จิตรลดา เวสารัชช์: การออกแบบและการประเมินแบบนอกร่างกายของยาเม็ดอะซัยโคลเวียร์ชนิดออกฤทธิ์นานโดยการใช้ระบบเมทริกซ์แบบชอบน้ำ (DESIGN AND *IN VITRO* EVALUATION OF ACYCLOVIR SUSTAINED RELEASE TABLET USING HYDROPHILIC MATRIX SYSTEM) อ. ที่ปรึกษา: รศ.ดร.พจน์ กุลวานิช, อ.ที่ปรึกษาร่วม : อ. ดร.นนทิมา วรรธนะภูติ, 242 หน้า. ISBN 974-17-5657-7.

จุดประสงค์ของการศึกษาในครั้งนี้เพื่อที่จะออกแบบยาเม็ดอะซัยโคลเวียร์แบบออกฤทธิ์นานชนิดรับประทาน โดยศึกษาเปรียบเทียบการใช้พอลิเมอร์แบบชอบน้ำ 4 ชนิด คือไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส แซนแทนกัม โซเดียมอัลจิเนท และคาโบพอล 934พี เมทริกซ์ที่ประกอบด้วยไฮดรอกซิโพรพิลเมทิลเซลลูโลส, แซนแทนกัม และโซเดียมอัลจิเนท มีคุณสมบัติการปลดปล่อยฤทธิ์นาน แต่เมทริกซ์ที่ประกอบด้วยคาโบพอล 934พี ไม่มีคุณสมบัติการปลดปล่อยฤทธิ์นานของยาอะซัยโคลเวียร์ จากการศึกษาปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการปลดปล่อยยาคือ ปริมาณของพอลิเมอร์ ชนิดของสารเพิ่มปริมาณ ความเป็นกรด-เบส และความแรงอิออนของตัวกลางการละลาย พบว่าปริมาณพอลิเมอร์ที่เพิ่มขึ้นมีผลให้อัตราในการปลดปล่อยยาช้าลง แต่อย่างไรก็ตามค่าการละลายที่ต่ำของตัวยาและของสารเพิ่มปริมาณในตัวกลางการละลาย และความแข็งแรงของชั้นเจลรอบเม็ดยาอาจจะแสดงบทบาทที่สำคัญกว่าในการควบคุมการปลดปล่อยยาจากเมทริกซ์ ส่งผลให้เกิดการบดบังผลของปริมาณพอลิเมอร์ที่มีต่ออัตราการปลดปล่อยยา ผลของชนิดของสารเพิ่มปริมาณต่ออัตราการปลดปล่อยยาขึ้นอยู่กับปริมาณและค่าการละลายของสารเพิ่มปริมาณในตัวกลางการละลาย ความเป็นกรด-เบสของตัวกลางการละลายส่งผลกระทบต่ออัตราการปลดปล่อยยาจากเมทริกซ์ที่ประกอบด้วยไฮดรอกซิโพรพิลเมทิลเซลลูโลส และแซนแทนกัม ซึ่งสามารถอธิบายได้ด้วยความแตกต่างของความแข็งแรงของชั้นเจลรอบเม็ดยา และค่าการละลายของยาในตัวกลางการละลายที่มีความเป็นกรด-เบสแตกต่างกัน และเนื่องจากการละลายของโซเดียมอัลจิเนทขึ้นอยู่กับความเป็นกรด-เบสของตัวกลางการละลายจึงส่งผลให้เกิดความแตกต่างของรูปแบบและกลไกการปลดปล่อยยาจากเมทริกซ์ที่ประกอบด้วยโซเดียมอัลจิเนท ความแรงอิออนที่เพิ่มขึ้นทำให้ชั้นเจลรอบเม็ดยาแข็งแรงขึ้นและส่งผลให้อัตราในการปลดปล่อยยาช้าลง ลักษณะการปลดปล่อยยาที่แตกต่างกันสามารถอธิบายได้จากพฤติกรรมการพองตัวและการกร่อนของเม็ดยาที่แตกต่างกัน ส่วนประกอบของเมทริกซ์และภาวะของตัวกลางการละลายส่งผลกระทบต่อกลไกการปลดปล่อยยา การแพร่ของยาในตัวกลางการละลายและการกร่อนของเมทริกซ์ควบคุมการปลดปล่อยยา

ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม ลายมือชื่อนิสิต จิตรลดา เวสารัชช์

สาขาวิชา เภสัชอุตสาหกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา

ปีการศึกษา 2546 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

4476561833 : MAJOR INDUSTRIAL PHARMACY
KEY WORD: HYDROPHILIC MATRIX / ACYCLOVIR / HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE / XANTHAN GUM / SODIUM ALGINATE / CARBOPOL 934P
CHITRALADA VASARACH: DESIGN AND *IN VITRO* EVALUATION OF ACYCLOVIR SUSTAINED RELEASE TABLET USING HYDROPHILIC MATRIX SYSTEM. THESIS ADVISOR: ASSOC.PROF. POJ KULVANICH, Ph.D., THESIS COADVISOR : NONTIMA VARDHANABHUTI, Ph.D., 242 pp. ISBN 974-17-5657-7.

The purpose of this study was to design an oral acyclovir sustained release tablet. The use of four hydrophilic polymers, hydroxypropyl methylcellulose, xanthan gum, sodium alginate and carbopol 934P, as matrix forming agents was evaluated. Sustained release of acyclovir was achieved from hydroxypropyl methycellulose, xanthan gum and sodium alginate containing matrices, whereas carbopol 934P did not produce sustained release property. The following factors that might influence drug release were also investigated: amount of polymer, type of diluent, pH and ionic strength of dissolution medium. An increase in amount of polymer led to a decrease in drug release rate. Nevertheless, the stronger gel layer around the matrices and low solubilities of the drug and the diluent might play a more important role for controlling drug release from the matrices and thus obscured the effect of the amount of polymer on drug release rate. The effect of type of diluent on drug release rate depended on amount and solubility of the diluent in the dissolution medium. The strong influence of pH of dissolution medium on drug release rate of HPMC and xanthan gum containing matrices was observed. The differences in strength of the gel barrier and drug solubilities in media with different pH values could be attributed to this finding. In case of sodium alginate matrices, the difference in pH value of dissolution medium gave the different patterns of drug release profile and also drug release mechanisms due to the pH dependent solubility of the polymer. The ionic strength of dissolution medium also affected the drug release rate. The stronger gel layer around the matrices corresponded well with the increased ionic strength of dissolution medium, resulting in the slower drug release rate. The difference in drug release characteristics could be explained in terms of the differences in swelling and erosion behaviors of the matrices. The dependence of drug release mechanism on the compositions of the matrices and the conditions of dissolution medium could be noted. Both diffusion and matrix erosion controlled the drug release from the matrices.

Department Manufacturing Pharmacy Student's signature จิตรลดา ผสารัตน์
Field of study Industrial Pharmacy Advisor's signature
Academic year 2003 Co-advisor's signature

ACKNOWLEDGEMENT

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

My deep thankfulness is also to Nontima Vardhanabhuti, Ph.D., my thesis coadvisor, for her constructive comments, suggestion and meaningful consultation.

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

I also wish to express my gratefulness to the members of my thesis committee for spending their valuable time, comments and good suggestions.

A special thank is given to all staff in the Department of Manufacturing Pharmacy for their encouragement and kindness in the experimental work.

Finally, I would like to express my plentiful gratitude to my parents for their eternal love, care, understanding and encouragement throughout my life.

CONTENTS

LIST OF TABLES

LIST OF TABLES (cont.)

LIST OF TABLES (cont.)

LIST OF TABLES (cont.)

LIST OF TABLES (cont.)

LIST OF TABLES (cont.)

LIST OF TABLES (cont.)

LIST OF TABLES (cont.)

LIST OF TABLES (cont.)

LIST OF TABLES (cont.)

LIST OF FIGURES

LIST OF FIGURES (cont.)

LIST OF FIGURES (cont.)

LIST OF FIGURES (cont.)

LIST OF FIGURES (cont.)

LIST OF FIGURES (cont.)

LIST OF FIGURES (cont.)

LIST OF FIGURES (cont.)

LIST OF FIGURES (cont.)

LIST OF ABBREVIATIONS

°C	degree Celsius (centigrade)
cps	centipoises (S)
CV	coefficient of variation
DI	deionized
e.g.	example and others
et al.	et alli and others
g	gram(s)
Fig.	Figure
HBMC	hydroxybuthyl methyl cellulose
HCl	hydrochloric acid or hydrochloride
HEMC	hydroxyethyl methylcellulose
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose
hr	hour(s)
kp	kilopound(s)
M	molarity
µg	microgram(s)
mg	milligram(s)
ml	milliliter(s)
mm	millimeter(s)
N	normality
No.	number
nm	nanometer(s)
PBS	phosphate buffer solution
pH	the negative logarithm of the hydrogen ion concentration
pK_a	the negative logarithm of the dissociation constant
®	Registered
r^2	coefficient of determination
rpm	revolution per minute
SD	standard deviation
UV	ultraviolet

LIST OF ABBREVIATIONS (cont.)

UV-VIS	ultraviolet-visible
w/w	weight by weight
%	percentage
λ_{max}	wavelength of maximum absorbance
>	more than
<	less than