ผลของตัวแปรในสูตรตำรับฟิล์มไดโตแซนต่อยาเม็ดโพรพราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์

นายธวัชชัย แพชมัด

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2538

ISBN 974 - 631 - 443 - 2

Effect of Variables in Chitosan Film Formulations on Propranolol Hydrochloride Tablets

Mr. Thawatchai Phaechamud

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
1995
ISBN 974 - 631 - 443 - 2

Thesis title	Effect of Variables in Chitosan Film Formulations on Propranolol Hydrochloride Tablets
By	Mr.Thawatchai Phaechamud
Department	Manufacturing Pharmacy
Thesis Advisor	Assoc. Prof. 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
(Assoc. Prof. Santi Thoongsuwan, Ph.D.)

Thesis Committee

P. Kulvanich ..... Chairman
(Assist. Prof. Poj Kulvanich, Ph.D.)

Garnpimol C. Ritthidej ..... Thesis Advisor
(Assoc. Prof. Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D.)

W. Thanindratarn ..... Member
(Assist. Prof. Wichein Thanindratarn)

Parkpoom Tengamnuay ..... Member
(Parkpoom Tengamnuay, Ph.D.)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

ธวัชชัย แพชมัด : ผลของตัวแปรในสูตรตำรับฟิล์มไคโตแซนต่อยาเม็ดโพรพราโนลอล ไฮโดรคลอไรด์ (EFFECT OF VARIABLES IN CHITOSAN FILM FORMULATIONS ON PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE TABLETS) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร.กาญจน์พิมล ฤทธิเดช, 265 หน้า. ISBN 974-631-443-2

ไคโตแซนน้ำหนักโมเลกุลแตกต่างกัน 3 ชนิด (L<M<H) นำมาละลายในสารละลายกรดอะซิติก ความเข้มข้น 1% โดยน้ำหนักเพื่อเตรียมเป็นสารละลายสำหรับเคลือบที่ให้ความหนืดประมาณ 125 มิลลิ-ปาสคาลวินาที ซึ่งได้ความเข้มข้น 2.025% โดยน้ำหนักจากไคโตแซน L, 1.75% โดยน้ำหนักจากไคโซแซน M และ 0.825% โดยน้ำหนักจากไคโดแซน H พลาสติไซเซอร์ 3 ชนิดคือ โพรไพลีน ไกลคอล, โพลีเอทธิลีน ไกลคอล 400 และไตรอะซิติน ในความเข้มข้น 10, 20 และ 30% โดยน้ำหนักของไคโตแซน ถูกเติมลงในสารละลายสำหรับเคลือบเหล่านี้ สามารถเคลือบยาเม็ดโพรพราโนลอลไฮโดร-คลอไรด์ด้วยวิธีพ่นเคลือบในหม้อเคลือบ ซึ่งยาเม็ดเคลือบที่ได้มีลักษณะผิวมันเงา สีค่อนข้างเหลือง การปลดปล่อยตัวยาจากยาเม็ดที่เคลือบด้วยสารละลายไคโตแซน H ที่ใส่พลาสติกไซเซอร์ จะช้ากว่าที่เคลือบด้วยสารละลายสำหรับเคลือบไคโตแซน M และ ไคโตแซน L สำหรับยาเม็ดเคลือบที่ใช้โพรไพลีน ไกลคอลเป็นพลาสติไซเซอร์ ยาเม็ดที่ได้จากสารละลายผสมระหว่างสารละลายไคโตแซน L และ H ให้การปลดปล่อยตัวยาต่ำสุด ยกเว้นเมื่อใช้โพรไพลีน ไกลคอล 10% สำหรับยาเม็ดเคลือบจากสารละลายไคโตแซน L, M และ H การเพิ่มปริมาณโพรไพลีน ไกลคอล มีแนวโน้มการเพิ่มการปลดปล่อยตัวยา ในขณะที่การเพิ่มปริมาณโพลีเอทธิลีน ไกลคอล 400 และ ไตรอะซิตินให้ผลตรงกันข้าม นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการเบี่ยงเบนของน้ำหนัก, ความกร่อน, ความบกพร่อง, ความแข็ง และเวลาในการแตกตัวของยาเม็ดเคลือบด้วย และคุณสมบัติของแผ่นฟิล์มทางกายภาพ, แผนภูมิจากวิธี IR spectrometry และ X-ray diffraction, การพองตัวของแผ่นฟิล์ม, การดูดซับความชื้นและคุณสมบัติทางเทนไซล์ นำมาใช้ศึกษาคุณสมบัติของฟิล์มจากไคโตแซน และนำมาสัมพันธ์กับคุณสมบัติของฟิล์มบนยาเม็ดเคลือบ ความไม่เข้ากันระหว่างไคโตแซนกับ โพลีเอทธิลีน ไกลคอล 400 และ ไคโตแซน กับ ไตรอะซิตินสามารถพบทั้งในแผ่นฟิล์มและบนผิวของเม็ดยาเคลือบ แผนภูมิ IR บ่งว่ามีไคโตแซนอะซิเตดเกิดขึ้น หลังจากทำให้สารละลายสำหรับเคลือบแห้งและการที่ตัวยามีการปลดปล่อยช้าลงหลังเก็บทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง และหลังสัมผัสสภาวะเร่ง น่าจะเกิดจากการไฮโดรไลซิสของไคโตแซนอะซิเตด

ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม ลายมือชื่อนิสิต .....

เภสัชอุตสาหกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2537 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

##C675193 : MAJOR MANUFACTURING PHARMACY
KEY WORD: CHITOSAN FILM/ MOLECULAR WEIGHT/ PLASTICIZER/ PROPRANOLOL HCl TABLET
THAWATCHAI PHAECHAMUD : EFFECT OF VARIABLES IN CHITOSAN FILM FORMULATIONS ON PROPRANOLOL HYDROCHLORIDE TABLETS. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. GARNPIMOL C. RITTHIDEJ, Ph.D., 265 pp. ISBN 974-631-443-2

Chitosan of different molecular weight (L<M<H) in 1% w/w acetic acid solution giving apparent viscosity of 125 mPa.s at concentrations of 2.025, 1.75 and 0.825 respectively were used as coating solution . Propylene glycol, PEG400 and triacetin of 10, 20 and 30% w/w of chitosan were added as plasticizer. They could form glossy yellowish film coating upon propranolol HCl tablets with pan-spray method. The plasticized coated tablets with the higher M.W. of chitosan H exhibited slower drug release than those coated with plasticized the lower M.W. of chitosan M and L respectively. For plasticized coated tablets with propylene glycol, the coated tablets of plasticized combined chitosan L and H showed slowest drug release except plasticized coated tablets with propylene glycol 10%. For plasticized coated tablets with chitosan L, M and H, as the amount of propylene glycol increased, the drug release was faster, but the result was reversed in coated tablets with PEG400 and triacetin. The weight variation, friability, defects, hardness, disintegration time were also investigated. The physical appearance, IR spectra, X-ray diffraction, film swelling, moisture sorption and tensile properties of free films prepared from coating solutions were used to study the properties of chitosan free films and related to the properties of film on coated tablets. Incompatibility between chitosan and PEG400, and chitosan and triacetin were found in free films and on coated tablets. From IR spectra, they indicated that chitosan acetate might be formed after drying coating solutions. The dominantly slower drug release of coated tablets after kept at room temperature and exposure to accelerated condition might due to the hydrolysis of chitosan acetate.

ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา เภสัชอุตสาหกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2537 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

Acknowledgements

I would like to express my sincere gratitude and appreciation to my advisor, Associate Professor Dr. Garnpimol C. Ritthidej for her invaluable advices, attention and encouragement throughout this study.

I am very grateful to Assistant Professor Dr Chamnan Patarapanich, Dr. Mitr Pathipvanich and Assistant Professor Dr. Usa Glagasigij, Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University for the time they devoted to assist help the discussion and suggestion on this study.

I also wish to express my gratitude to all Graduate Committee for their helpful comments, and to Assistant Professor Dr. Poj Kulvanich, Head of the Department of Industrial Pharmacy, for his encouragement and providing me with the opportunity to study this program.

A special appreciation is extended to The Institute of Polymer Service, Faculty of Science, Mahidol University for their support in providing some laboratory facilities.

My grateful appreciation is also expressed to Mrs. Archara Sangariyavanich and Mr. Suriya Puncha, Physic Division, Office of Atomic Energy for Peace for their generous assistance in evaluation X-ray diffraction results.

I am indebted to the graduate school, Chulalongkorn University for granting partial support to fulfill this project.

Contents

LIST OF TABLES

Table **Page**

LIST OF FIGURES

Figure **Page**

Figure **Page**

Figure **Page**

Figure **Page**

Figure **Page**

Figure **Page**

Figure **Page**

LIST OF ABBREVIATIONS

μ	=	micrometer
^{o}c	=	degree centigrade
A	=	propylene glycol
avg	=	average
B	=	PEG400
C	=	triacetin
cm	=	centimeter
cps	=	centripoise
DTA	=	differential thermal analysis
Fig	=	figure
g	=	gram
H	=	chitosan H
IR	=	infrared spectra
Kg	=	kilogram
Kp	=	kilo pound
L	=	chitosan L
L(J)	=	chitosan L from Japan
L0	=	unplasticized free film of chitosan L
LA10	=	plasticized free film of chitosan L with propylene glycol 10% w/w
LH0	=	unplasticized free film of combined chitosan L and H
M	=	chitosan M
mg	=	milligram
min	=	minute
ml	=	mililitre
mm	=	millimeter
mPa.s	=	millipascal second
PEG	=	polyethylene glycol
R	=	after kept at room temperature for 1 week
r.p.m.	=	revolutions per minute condition
S	=	after exposure to accelerated condition
SD	=	standard deviation
SEM	=	scanning electron photomicrograph