

Thesis Title **The Release Study of Propranolol Hydrochloride from
Polymeric Matrices**

Author **Miss Harjinder Bhatia**

M. Pharm **Pharmaceutical Technology**

Examining committee :

Dr. Sayam Kaewvichit	Chairman
Assoc. Prof. Dr. Yanee Pongpaibul	Member
Dr. Tongpaan Thiamraj	Member

ABSTRACT

This study was conducted for the purpose of better understanding of the basic drug release mechanism from the compressed polymeric matrices. This understanding is important for the development of a sustained release dosage form in the form of direct compressed matrix tablets which are simple and cost effective in production.

Propranolol hydrochloride was used as a model drug and different types of Eudragit ie., Eudragit S-100, L-100, RS-100, RL-100, RSPM and RLPM were used as matrix material. The factors studied included the effect of compression force, method of matrix preparation, type of polymers used, drug loading, type of additive and additive loading.

The results show that six ton compression force was most suitable for the preparation of physically mixed compressed matrices. Comparison of drug released from different matrices prepared by physical mix method, solid dispersion-1 method (drug dispersed in the solvent) and solid dispersion -2 method (drug dissolved in the solvent) indicated that matrices prepared by solid dispersion-2 method produced the most sustained drug release followed by physical mix method and solid dispersion-1 method.

Different types of polymers produced different drug releasing properties due to different water solubility and permeability. The rate of drug release from each type of Eudragit by physical mix method was in the order of S-100 < L-100 < RSPM < RLPM < RS-100 < RL-100. Whereas for solid dispersion-1 method the rate of release followed RS-100 < RSPM < RL-100 < S-100 < RLPM and for solid dispersion-2 method was S-100 < L-100 < RS-100 < RSPM < RL-100 < RLPM. Propranolol hydrochloride in combination with Eudragit S-100 (1:1), produced the most delayed drug release by both physical mix and solid dispersion-2 techniques.

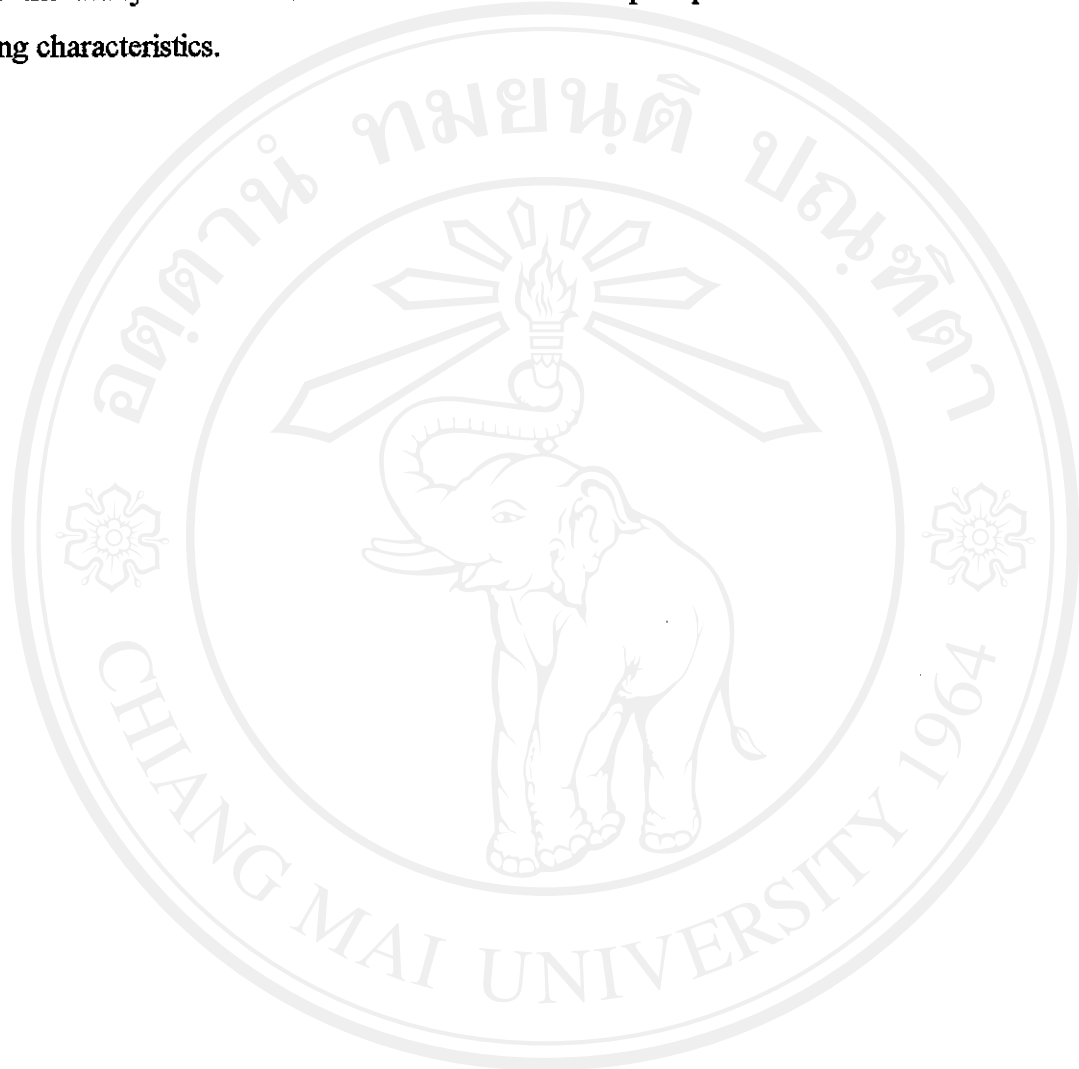
The effect of drug loading on its release rate was studied at a drug loading of 35, 40, 45, 50 and 55 %w/w for the physical mix technique; 35, 40, 45, 50 and 60 % w/w for solid dispersion-2 technique. The drug release rate increased linearly with increase in the drug loading. A linear relationship of $y = -2.009 + 0.068x$, with $r^2 = 0.953$ at 180 min and $y = -1.895 + 0.072x$, with $r^2 = 0.925$ at 420 min was calculated by linear regression analysis for the physical mix method. Similarly, for solid dispersion-2 method, $y = -0.472 + 0.030x$, with $r^2 = 0.833$ at 240 min and $y = -0.281 + 0.030x$, with $r^2 = 0.825$ at 420 min was obtained.

Kinetic modeling indicated that drug released from physically mixed compressed matrices mainly followed Higuchi kinetic model. Most of the cases of solid dispersion-2 method also followed Higuchi kinetic. These indicated that the release mechanism was mainly controlled by diffusion.

Additives such as ethylcellulose (11.3, 22.5 and 33.7 %w/w) and sodium chloride (15, 25 and 35 %w/w) was added to the formulation as a model to study the modulation of the drug release rates. Ethylcellulose loading decreased the drug release rate with increased additive loading by a linear relationship of $y = 1.328 - 0.006x$, with $r^2 = 0.904$ at 180 min and $y = 1.640 - 0.006x$, with $r^2 = 0.898$ at 420 min. Whereas the addition of sodium chloride showed increase in the rate of drug release by a linear function of $y = 0.067 + 0.032x$, with $r^2 = 0.999$ at 240 min and $y = 0.039 + 0.124x$, with $r^2 = 0.985$ at 420 min.

In conclusion, this study shows that several factors such as compression force, type of polymers, method of matrix preparation, drug and additive loading may affect

the release of the drug. Therefore the development of sustained release dosage forms require the study of these factors in detail to develop a product with the desired releasing characteristics.



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ การศึกษาการปลดปล่อยตัวยาโพพรานอลไฮโดรคลอไรด์
จากเมทริซิสที่เตรียมจากพอลิเมออร์

ชื่อผู้เขียน นางสาวฮาร์ยีนเดอร์ บัตติยา

ภาสัชมหาบัณฑิต สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ :

อาจารย์ ดร. สยาม แก้ววิชิต ประธานกรรมการ

รองศาสตราจารย์ ดร. ญานี พงษ์ไพบูลย์ กรรมการ

อาจารย์ ดร. ทองปาน เทียมราช กรรมการ

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษากลไกพื้นฐานของการปลดปล่อยตัวยาจากพอลิเมออร์
เมทริซิสที่เตรียมจากการตอกอัดพอลิเมออร์ ซึ่งมีความสำคัญต่อการพัฒนารูปแบบยาเตรียมออก
ฤทธิ์เน้นโดยอาศัยการตอกอัดโดยตรง โดยวิธีนี้เป็นวิธีที่ทำได้ง่าย และมีต้นทุนในการผลิตต่ำ
ในงานวิจัยนี้จะทำการศึกษาโดยใช้โพพรานอลไฮโดรคลอไรด์ร่วมกับพอลิเมออร์
Eudragit ที่มีลักษณะต่าง ๆ กัน ได้แก่ Eudragit S-100, L-100, RS-100, RL-100, RSPM
และ RLPM ปัจจัยที่ใช้ในการศึกษาประกอบด้วย ผลของแรงอัด วิธีการเตรียมเมทริซิส ชนิดของ
พอลิเมออร์ ปริมาณยา ชนิดและปริมาณสารเติมแต่งที่ใช้

จากผลการทดลองพบว่า การอัดเม็ดด้วยแรงอัดขนาด 6 ตัน เป็นขนาดที่เหมาะสมที่สุด สำหรับการเตรียมเมทริกซ์แบบผสมธรรมดา (Physically mixed compressed matrices) จากการเปรียบเทียบปริมาณการปลดปล่อยตัวยาจากเมทริกซ์ต่าง ๆ กันโดยวิธีการผสมตัวยาและพอลิเมอร์แบบผสมธรรมดา (Physical mix) แบบการกระจายตัวยาในตัวทำละลาย (Solid dispersion-1) และแบบการละลายตัวยาในตัวทำละลาย (Solid dispersion-2) พบว่าเมทริกซ์ที่เตรียมแบบการละลายตัวยาในตัวทำละลาย สามารถปลดปล่อยตัวยาได้ช้าที่สุด มากกว่าการเตรียมแบบการผสมแบบธรรมดาและแบบการกระจายตัวยาในตัวทำละลาย ตามลำดับ

ชนิดของพอลิเมอร์ที่แตกต่างกันจะให้คุณสมบัติการปลดปล่อยตัวยาแตกต่างกัน เนื่องจากมีค่าการละลายในน้ำและการซึมผ่านของน้ำต่างกัน ลำดับอัตราเร็วการปลดปล่อยตัวยาจากเมทริกซ์ที่เตรียมโดยวิธีการผสมแบบธรรมดาคือ $S-100 < L-100 < RSPM < RLPM < RS-100 < RL-100$ สำหรับเมทริกซ์ที่เตรียมโดยวิธีการกระจายตัวยาในตัวทำละลาย คือ $RS-100 < RSPM < RL-100 < S-100 < RLPM$ และสำหรับเมทริกซ์ที่เตรียมโดยวิธีการละลายตัวยาในตัวทำละลาย คือ $S-100 < L-100 < RS-100 < RSPM < RL-100 < RLPM$

แสดงให้เห็นว่าเมทริกซ์ที่เตรียมจากตัวยาไพโรพราโนลอลไฮโดรคลอไรด์และ Eudragit ชนิด S-100 (1:1) จะปลดปล่อยตัวยาได้ช้าที่สุด ทั้งโดยวิธีเตรียมแบบผสมธรรมดาและแบบผสมตัวยาในตัวทำละลาย

การศึกษาผลของการใช้ตัวยาในปริมาณต่าง ๆ เมื่อผสมตัวยากับพอลิเมอร์แบบผสมธรรมดาจะใช้ปริมาณยาดังนี้คือ 35, 40, 45, 50 และ 55 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก และการละลายตัวยาในตัวทำละลายจะใช้ปริมาณยาดังนี้ คือ 35, 40, 45, 50 และ 60 เปอร์เซ็นต์ โดยน้ำหนัก

ผลการทดลองพบว่าอัตราการปลดปล่อยตัวยาเพิ่มขึ้นอย่างเป็นสัดส่วนโดยตรงต่อปริมาณตัวยาที่เพิ่มขึ้น เมื่อทำการวิเคราะห์สมการถดถอยแบบเชิงเส้น (Linear regression analysis) แบบผลสมธรรมดาได้ค่าความสัมพันธ์เชิงเส้น $y = -2.009 + 0.068x$ ที่เวลา 180 นาที มีค่า $r^2 = 0.953$ และ $y = -1.895 + 0.072x$ ที่เวลา 420 นาที มีค่า $r^2 = 0.925$ ในทำนองเดียวกันแบบการละลายตัวยาในตัวทำละลายได้ค่าความสัมพันธ์เชิงเส้น $y = -0.472 + 0.030x$ ที่เวลา 240 นาที มีค่า $r^2 = 0.833$ และ $y = -0.281 + 0.030x$ และที่เวลา 420 นาที มีค่า $r^2 = 0.824$

การศึกษารูปแบบทางจลศาสตร์ของการปลดปล่อยตัวยาพบว่าส่วนใหญ่การปลดปล่อยตัวยาเมื่อผสมตัวยากับพอลิเมอร์แบบผลสมธรรมดาเป็นไปตามจลศาสตร์ของ Higuchi ในขณะที่การผสมตัวยาแบบละลายยาในตัวทำละลายส่วนใหญ่ก็ยังเป็นไปตามจลศาสตร์ของ Higuchi ซึ่งชี้ให้เห็นว่ากลไกการปลดปล่อยตัวยาจะเป็นแบบที่ควบคุมโดยการแพร่เป็นหลัก (Diffusion)

จากการศึกษาการปรับปรุงอัตราการปลดปล่อยตัวยาพบว่าเมื่อใช้สารเติมแต่งเอทิลเซลลูโลส ความเข้มข้น 11.3, 22.5 และ 33.7 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก ในปริมาณที่มากขึ้นอัตราปลดปล่อยตัวยาจะลดลง ได้ค่าความสัมพันธ์ของสมการเชิงเส้น $y = 1.328 - 0.006x$ ที่เวลา 180 นาที มีค่า $r^2 = 0.904$ และ $y = 1.640 - 0.006x$ ที่เวลา 420 มีค่า $r^2 = 0.898$ สำหรับเมื่อใช้ไซเดียมคลอไรด์ความเข้มข้น 15, 25 และ 35 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก ในปริมาณที่มากขึ้นอัตราปลดปล่อยตัวยาจะมากขึ้น ได้ค่าความสัมพันธ์ของสมการเชิงเส้น $y = 0.067 + 0.032x$ ที่เวลา 240 นาที มีค่า $r^2 = 0.999$ และ $y = 0.039 + 0.124x$ ที่เวลา 420 นาที มีค่า $r^2 = 0.985$

โดยสรุปจากการศึกษาครั้งนี้ชี้ให้เห็นว่ามีปัจจัยต่าง ๆ อันได้แก่ แรงที่ใช้ในการตอกเม็ดยา, ชนิดของพอลิเมอร์, วิธีการเตรียมเมทริกซ์ ปริมาณของยา ชนิดและปริมาณของสารเติมแต่ง

มีผลต่ออัตราการปลดปล่อยตัวยา ดังนั้นในการพัฒนารูปแบบยาเตรียมชนิดออกฤทธิ์เนิ่นจึงมี
ความจำเป็นต้องศึกษารายละเอียดของปัจจัยต่าง ๆ ที่กล่าวมาแล้วในข้างต้นโดยละเอียดจึงจะ
สามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาได้ตามที่ต้องการ



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved