

Thesis title	Potential of Carboxymethyl Modified Mungbean Starch as a Carrier in a Controlled Release Drug Delivery System
Author	Mr. Pasit Anutrakulchai
Degree	Master of Science (Pharmaceutical Sciences)
Thesis Advisor	Assoc.Prof. Dr. Ornanong Kittipongpatana

ABSTRACT

A sole modified mungbean starch, carboxymethyl mungbean starch (CMMS), and two dual modified mungbean starches, hydroxypropyl carboxymethyl mungbean starch (HPCMMS) and carboxymethyl hydroxypropyl mungbean starch (CMHPMS), were prepared and their physicochemical and pharmaceutical properties as a controlled release matrix were investigated. The degrees of substitution (DS) were 0.25, 0.27 and 0.31 for CMMS, HPCMMS and CMHPMS, respectively, while the molar substitutions (MS) were 0.05 and trace for HPCMMS and CMHPMS, respectively. Scanning electron microscopy (SEM) and X-ray diffraction (XRD) showed that the reactions did not significantly alter the granule appearance and the crystallinity. All three modified starches were water-soluble. The apparent viscosities, determined at a shear rate of 100 s^{-1} , were in the order of $\text{CMMS} > \text{HPCMMS} > \text{CMHPMS}$. The water uptake of HPCMMS was similar to that of CMHPMS and was slightly higher than that of CMMS. CMMS and HPCMMS were

chosen for further study as hydrophilic matrix (HM) in the formulation of controlled release tablets using chlorpheniramine maleate (CPM) as a model drug. Tablets (250 mg) containing 8 mg CPM and 15, 30 or 45% HM were prepared by direct compression (DC) or wet granulation (WG) using lactose as a diluent. The dissolution studies of tablets were carried out according to USP protocol in 0.01 N HCl and phosphate buffer pH 7.4 media. The controlled release target ranges of CPM release were 20-50% in 3 h, 45-75% in 6 h, more than 75% in 12 h. The results showed that tablets prepared by WG with 30% HM or more exhibited controlled release potential, while those prepared by DC generally did not show controlled release property, except for tablets containing 45% HPCMMS in which the targeted profile was observed. The mechanism of controlled release was diffusion and erosion in phosphate buffer pH 7.4 medium, while results from 0.01 N HCl medium suggested that the drug release occurred mainly through diffusion. Stability test on WG tablets with 30% modified starch, stored for 1-, 2- and 3-month periods at 30 °C and 65% RH, showed that controlled release ability deteriorated after two months of storage, with the exception of 30% HPCMMS-CPM tablets which retained the targeted release profile when tested in 0.01 N HCl medium at any period of study.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	ศักยภาพของแป้งถั่วเขียวดัดแปรด้วยคาร์บอกซีเมทิลในการ เป็นสารตัวพาในระบบนำส่งยาแบบควบคุมการปลดปล่อย
ผู้เขียน	นายภาวิช อนุตระกูลชัย
ปริญญา	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (วิทยาศาสตร์เภสัชกรรม)
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์	รศ.ดร. อรอนงค์ กิตติพงษ์พัฒนา

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้ทำการเตรียมแป้งถั่วเขียวดัดแปรคาร์บอกซีเมทิล (ซีเอ็มเอ็มเอส) ด้วยปฏิกิริยาเคมีแบบขั้นต่อนเดียว แป้งถั่วเขียวดัดแปรไฮดรอกซีพรอพิล คาร์บอกซีเมทิล (เอชพีซีเอ็มเอ็มเอส) และแป้งถั่วเขียวดัดแปรคาร์บอกซีเมทิล ไฮดรอกซีพรอพิล (ซีเอ็มเอชพีเอ็มเอส) ด้วยปฏิกิริยาเคมีแบบสองขั้นตอน และศึกษาสมบัติทางเคมีกายภาพ และสมบัติทางเภสัชกรรมในการเป็นเมทริกซ์ควบคุมการปลดปล่อยด้วย ระดับการแทนที่ด้วยหมู่คาร์บอกซีเมทิลของแป้งซีเอ็มเอ็มเอส แป้งเอชพีซีเอ็มเอ็มเอส และแป้งซีเอ็มเอชพีเอ็มเอส มีค่าเท่ากับ 0.25 0.27 และ 0.31 ตามลำดับ ในขณะที่โมลาร์การแทนที่ของหมู่ไฮดรอกซีพรอพิล มีค่าเท่ากับ 0.05 สำหรับแป้งเอชพีซีเอ็มเอ็มเอส และวัดค่าได้น้อยมาก สำหรับแป้งซีเอ็มเอชพีเอ็มเอส ลักษณะแกรนูไลต์ได้กล้อยจุลทรรศน์อิเล็กตรอนสแกนนิ่ง และรูปแบบการเลี้ยวเบนของรังสีเอ็กซ์ แสดงให้เห็นว่าปฏิกิริยาที่ใช้ในการดัดแปรไม่มีผลเปลี่ยนแปลงลักษณะและโครงสร้างของเม็ดแป้ง อย่างมีนัยสำคัญ แป้งดัดแปรทั้งสามชนิดละลายได้ในน้ำ ได้สารละลายหนืดที่มีค่าความหนืดปรากฏที่อัตราการเขือนเท่ากับ 100 เรียงจากมากไปน้อย คือ แป้งซีเอ็มเอ็มเอส แป้งเอชพีซีเอ็มเอ็มเอส และแป้งซีเอ็มเอชพีเอ็มเอส ค่าการคูดน้ำของ

แป้งเอชพีซีเอ็มเอ็มเอสใกล้เคียงกับของแป้งซีเอ็มเอชพีเอ็มเอส ซึ่งจะมากกว่าของแป้งซีเอ็มเอ็มเอสเล็กน้อย เมื่อนำแป้งซีเอ็มเอ็มเอส และแป้งเอชพีซีเอ็มเอ็มเอส มาเป็นเมทริกซ์ชนิดขบน้ำในการควบคุมการปลดปล่อย ของตัวยาไซโคลอเฟนนิรามีน มาลีเอต (ซีพีเอ็ม) ขนาด 8 มก.ต่อเม็ด ในเมทริกซ์ปริมาณร้อยละ 15, 30 และ 45 ของน้ำหนักเม็ดยา 250 มก. ที่เตรียมโดยวิธีการตอกอัดโดยตรง หรือวิธีการทำแกรนูลเปียก โดยมีแลคโตสเป็นสารเพิ่มปริมาณ และการทดสอบการละลายของเม็ดยาตามวิธีการทดสอบของ USP ในสารละลายไฮโดรคลอริกเข้มข้น 0.01 นอร์มอล และสารละลายบัฟเฟอร์ฟอสเฟต พีเอช 7.4 โดยกำหนดช่วงการปลดปล่อยตัวยาซีพีเอ็มที่ปริมาณยาร้อยละ 20-50 ในระยะเวลา 3 ชั่วโมง ปริมาณร้อยละ 45-75 ในระยะเวลา 6 ชั่วโมง และมากกว่าร้อยละ 75 ในระยะเวลา 12 ชั่วโมง พบว่าเม็ดยาที่เตรียมด้วยวิธีแกรนูลเปียกและใช้แป้งปริมาณร้อยละ 30 ขึ้นไป มีการควบคุมการปลดปล่อยตัวยา ในขณะที่เม็ดยาที่เตรียมด้วยวิธีการตอกอัดโดยตรงไม่พบการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาในช่วงที่กำหนด ยกเว้นตำรับที่ใช้แป้งเอชพีซีเอ็มเอ็มเอส ปริมาณร้อยละ 45 ที่มีการปลดปล่อยตัวยาอยู่ในช่วงที่กำหนดไว้ กลไกการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาในสารละลายบัฟเฟอร์ฟอสเฟตจะเกิดจากการแพร่ และการกร่อน ส่วนในสารละลายไฮโดรคลอริกจะควบคุมการปลดปล่อยตัวยาจะเกิดผ่านการแพร่เป็นหลัก การทดสอบความคงสภาพของตำรับที่เตรียมด้วยวิธีแกรนูลเปียก โดยใช้ปริมาณแป้งคัดแปรร้อยละ 30 และเก็บไว้ที่อุณหภูมิ 30 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ร้อยละ 65 โดยใช้เวลาทดสอบ 1 เดือน 2 เดือนและ 3 เดือน พบว่าความสามารถในการควบคุมการปลดปล่อยตัวยาจะลดลงมากเมื่อระยะเวลาการทดสอบมากกว่า 2 เดือน ยกเว้นตำรับที่ใช้แป้งเอชพีซีเอ็มเอ็มเอส ปริมาณร้อยละ 30 และทำการทดสอบการปลดปล่อยยาในสารละลายไฮโดรคลอริกเข้มข้น 0.01 นอร์มอลเท่านั้น ที่ยังควบคุมการปลดปล่อยตัวยาตามช่วงที่กำหนดไว้ไม่ว่าจะใช้เวลาทดสอบเท่าใดก็ตาม