

**EFFECT OF PREPARATION TECHNIQUES ON THE
CHARACTERISTICS OF POLY(LACTIDE-CO-GLYCOLIDE)
MICROPARTICLES PREPARED BY SOLVENT
EVAPORATION METHOD**

SAOWANEE JARASWEKIN

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY
(PHARMACEUTICS)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2006**

**ISBN 974-04-7276-1
COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

ผลของเทคนิคการเตรียมต่อคุณสมบัติของโพลีแลคไทด์โคไกลโกลิโดไมโครพาร์ติเคิลที่
เตรียมโดยวิธีการระเหยตัวทำละลาย (EFFECT OF PREPARATION TECHNIQUES
ON THE CHARACTERISTICS OF POLY(LACTIDE-CO-GLYCOLIDE)
MICROPARTICLES PREPARED BY SOLVENT EVAPORATION METHOD)

เสาวนีย์ จรัสเวทิน 4438110 PYPT/D

ปร.ค. (เภสัชการ)

กรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: สมพล ประคองพันธ์, Ph.D., ROLAND BODMEIER, Ph.D.,
วารภรณ์ จรรยาประเสริฐ, Ph.D.

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อที่จะศึกษาผลของเทคนิคการเตรียมโดยวิธีการระเหยตัวทำละลาย และผลของตัวแปร ต่อคุณสมบัติของโพลีแลคไทด์โคไกลโกลิโด (PLGA) ไมโครพาร์ติเคิล โดยใช้เด็กซามเทาโซนโซเดียมฟอสเฟต (DSP) และคาร์บามาซิพินเป็นตัวยาค้นแบบ วิเคราะห์ไมโครพาร์ติเคิลเพื่อหาประสิทธิภาพในการห่อหุ้มยา ลักษณะพื้นฐานและการปลดปล่อยตัวยา สำหรับ DSP ไมโครพาร์ติเคิล เตรียมโดยการระเหยตัวทำละลาย โดยใช้น้ำเป็นวัตถุดิบ 3 วิธี ได้แก่ ของแข็งในน้ำมันในน้ำ (S/O/W) น้ำมันในน้ำ ตัวทำละลายร่วม (O/W co-solvent) น้ำมันในน้ำมัน (W/O/W) และโดยไมใช้น้ำ 2 วิธี ได้แก่ ของแข็งในน้ำมันในน้ำมัน (S/O/O) และ น้ำมันในน้ำมัน ตัวทำละลายร่วม (O/O co-solvent) การห่อหุ้มยา DSP ซึ่งละลายน้ำได้ดีโดยวิธีไมใช้น้ำให้ประสิทธิภาพในการห่อหุ้มยามากกว่า 90 % ประสิทธิภาพในการห่อหุ้มยาเพิ่มขึ้นจากประมาณ 50 % เป็น 90 % จากการเติมเกลือโซเดียมคลอไรด์ลงไปในวัตถุดิบ สำหรับไมโครพาร์ติเคิลที่เตรียมโดยวิธี O/W co-solvent และ W/O/W ในขณะที่ประสิทธิภาพในการห่อหุ้มยาของไมโครพาร์ติเคิลที่เตรียมโดยวิธี S/O/W ยังคงต่ำกว่า คือประมาณ 50 % เทคนิคที่ใช้ในการเตรียม DSP ไมโครพาร์ติเคิลมีผลต่อการปลดปล่อยตัวยา ไมโครพาร์ติเคิลที่เตรียมโดยวิธีใช้น้ำมีการปลดปล่อย DSP เป็นแบบสองระยะ คือ การปลดปล่อยอย่างมากและรวดเร็วในระยะแรกและการปลดปล่อยอย่างช้าในระยะที่สอง ปริมาณการปลดปล่อย DSP ในแต่ละระยะขึ้นกับน้ำหนักโมเลกุลของโพลีเมอร์ โดยการปลดปล่อยยาในระยะแรกสัมพันธ์กับความพรุนของไมโครพาร์ติเคิล ไมโครพาร์ติเคิลที่เตรียมโดยวิธี O/O co-solvent ให้การปลดปล่อย DSP ในปริมาณตั้งแต่ 60 - 92 % ภายในชั่วโมงแรก ทั้งนี้ เกี่ยวข้องกับความไม่สม่ำเสมอของการกระจายของยาภายในโพลีเมอร์เมทริกซ์ สำหรับคาร์บามาซิพิน ไมโครพาร์ติเคิล เตรียมโดยวิธีน้ำมันในน้ำ (O/W) และน้ำมันในน้ำมัน (O/O) พบว่า วิธี O/W ให้ไมโครพาร์ติเคิลที่มีประสิทธิภาพในการห่อหุ้มยาสูงกว่า (80 - 90 %) เมื่อเปรียบเทียบกับวิธี O/O (50 - 70 %) คาร์บามาซิพินถูกปลดปล่อยจากไมโครพาร์ติเคิลอย่างต่อเนื่องโดยปราศจากการปลดปล่อยยาอย่างมากและรวดเร็วในระยะแรก ไม่พบความแตกต่างของลักษณะการปลดปล่อยของคาร์บามาซิพินไมโครพาร์ติเคิลที่เตรียมจากทั้งสองวิธี ทั้งนี้เนื่องจากความคล้ายคลึงกันของสถานะทางกายภาพของคาร์บามาซิพินใน PLGA ไมโครพาร์ติเคิล และ ลักษณะพื้นฐานของไมโครพาร์ติเคิล ที่ได้จากทั้งสองวิธี

210 หน้า ISBN: 974-04-7276-1

EFFECT OF PREPARATION TECHNIQUES ON THE CHARACTERISTICS OF POLY(LACTIDE-CO-GLYCOLIDE) MICROPARTICLES PREPARED BY SOLVENT EVAPORATION METHOD.

SAOWANEE JARASWEKIN 4438110 PYPT/D

Ph.D. (PHARMACEUTICS)

THESIS ADVISORS: SOMPOL PRAKONGPAN, Ph.D., ROLAND BODMEIER, Ph.D., VARAPORN JANYAPRASERT, Ph.D.

ABSTRACT

The objective of this study was to investigate the effects of preparation techniques based on solvent evaporation method and of formulation parameters on the characteristics of poly(lactide-co-glycolide)(PLGA)-based microparticles. Dexamethasone sodium phosphate (DSP) and carbamazepine were used as model drugs. The microparticles were characterized mainly for encapsulation efficiency, morphology and *in vitro* release. DSP-loaded PLGA microparticles were prepared by three modifications of aqueous (solid-in-oil-in-water (S/O/W), oil-in-water co-solvent (O/W co-solvent), water-in-oil-in-water (W/O/W)) and two modifications of non-aqueous (solid-in-oil-in-oil (S/O/O) and oil-in-oil co-solvent (O/O co-solvent)) solvent evaporation methods. Encapsulation of highly water soluble DSP by non-aqueous methods resulted in > 90 % encapsulation efficiencies. The encapsulation efficiencies increased from approx. 50 % to 90 % upon addition of NaCl to the external aqueous phase for microparticles prepared by O/W co-solvent and W/O/W methods, whereas the lower encapsulation efficiencies of about 50 % were still obtained with S/O/W method. The release of DSP microparticles depended strongly on the preparation techniques. For microparticles prepared by aqueous methods, the DSP released was biphasic, an initial burst release followed by a slower release phase. The extent of the individual phase was dependent on the polymer molecular weight. The extent of the initial release phase correlated well with the porosity of microparticles. In case of O/O co-solvent method, the substantial amount of DSP ranged from 60 - 92 % was released within the first hour. This high burst release was attributed to the uneven distribution of drug within the polymer matrix. For carbamazepine-loaded PLGA microparticles, O/W and O/O solvent evaporation methods were used. O/W method yielded the higher encapsulation efficiencies (80 - 90 %) as compared to O/O method (50 - 70 %). The release of carbamazepine microparticles was characterized by a continuous release without an initial burst. No difference in the release behaviors of microparticles prepared by both methods was observed. This finding was due to the similarity of the physical state of carbamazepine within PLGA microparticles and of the microstructure of microparticles obtained from both methods.

**KEY WORDS : SOLVENT EVAPORATION METHOD/ PLGA/ MICROPARTICLES/
DEXAMETHASONE SODIUM PHOSPHATE/ CARBAMAZEPINE**

210 P. ISBN: 974-04-7276-1