DEVELOPMENT OF ENTERIC-COATED TABLETS OF PROLIPOSOMES FOR ORAL PROTEIN DELIVERY

CHARINTRA TANTISRIPREECHA

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN PHARMACY
(PHARMACEUTICS)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2008

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

Copyright by Mahidol University

การพัฒนายาเม็ดเคลือบฟิล์มเอ็นเทอริคของโปรไลโปโซม สำหรับการนำส่งยาโปรตีนทางปาก (DEVELOPMENT OF ENTERIC-COATED TABLETS OF PROLIPOSOMES FOR ORAL PROTEIN DRUG DELIVERY)

ชรินทรา ตันติศรีปรีชา 4937712 PYPT/M

ภ.ม. (เภสัชการ)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: ณรงค์ สาริสุต, Ph.D., สาธิต พุทธิพิพัฒน์ขจร, Ph.D.

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาโปรไลโปโซมในรูปแบบยาเม็ดของ Bovine serum albumin (BSA) รวมถึงออกแบบกระบวนการผลิตโปรไลโปโซมแบบใหม่ โปรไลโปโซมแกรนูลเตรียมโดยการพ่นสารละลายผสมของเลซิทินและคอเลสเตอรอลในอัตราส่วน 7:3 ลงบนแกรนูลของ BSA-แมนนิทอล จนกระทั่งตัวทำละลายระเหยหมด สเตียริลเอมีนและเบนซาลโคเนียมคลอไรด์ถูกใช้เพื่อเติมประจุที่ผิวของไลโปโซม โปรไลโปโซมแกรนูลที่ได้จะนำไปผ่านกระบวนการตอกเม็ดและเคลือบด้วย Eudragit® L100. จากนั้นทำการประเมินคุณสมบัติต่างๆของเม็ดยา ซึ่งได้แก่ ขนาดและการกระจายขนาดของไลโปโซม และความสามารถในการกักเก็บยา พบว่า ยาเม็ดโปรไลโปโซม สามารถแตกตัวได้ทันทีในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ pH 6.8 และได้ไลโปโซมที่มีลักษณะเป็นผนังหลายชั้น (multilamellar structure) ขนาดไลโปโซมที่ได้ มีขนาดเล็กกว่าไลโปโซมจากโปรไลโปโซมแกรนูล ความสามารถในการกักเก็บยาของไลโปโซมที่ได้จากยาเม็ดโปรไลโปโซมต่ำกว่าที่ได้จากแกรนูล จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่ายาเม็ดโปรไลโปโซมสามารถกระจายตัวและเปลี่ยนกลับมาเป็นไลโปโซมในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ได้ โดยค่าความสามารถในการกักเก็บยามีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย การศึกษาในระดับ *in vitro* แสดงให้เห็นว่าการเคลือบด้วยฟิล์มเอ็นเทอริคสามารถป้องกัน BSA การเสื่อมสลายโดยกรดได้ เพื่อให้ยาเม็ดเคลือบฟิล์มเอ็นเทอริคของโปรไลโปโซมมีความคงตัวสูงใน USP simulated gastrointestinal fluid

129 หน้า

Copyright by Mahidol University

DEVELOPMENT OF ENTERIC-COATED TABLETS OF PROLIPOSOMES FOR ORAL PROTEIN DRUG DELIVERY

CHARINTRA TANTISRIPREECHA 4937712 PYPT/M

M.Sc. in Pharm. (PHARMACEUTICS)

THESIS ADVISORS: NARONG SARISUTA, Ph.D.,
SATIT PUTTIPIPATKHACHORN, Ph.D.

ABSTRACT

The objective of this study is to develop proliposome enteric-coated tablets of bovine serum albumin (BSA) as well as design a novel process for manufacture of proliposomes. Proliposome granules were prepared by spraying a solution of lecithin-cholesterol mixture, ratio by weight of 7:3, onto BSA-mannitol granules with evaporation of solvent. Stearylamine and benzalkonium chloride were used to develop surface charge of liposomes. Proliposome granules were directly compressed into tablets and subsequently enteric-coated with Eudragit® L100. The physicochemical properties of tablets, size and size distribution as well as entrapment efficiency of reconstituted liposomes were evaluated. The proliposome tablets disintegrated readily in phosphate buffer pH 6.8 and the obtained reconstituted liposomes exhibited vesicles in micron size with multilamellar structure, the size of which was smaller than those reconstituted from proliposome granules. The entrapment efficiency of liposomes reconstituted from tablets was significantly lower than those from granules. The results showed that proliposome tablets could be converted to liposomes after reconstitution in phosphate buffer with slight change in entrapment efficiency. *In vitro* stability studies indicated that enteric film coat could successfully protect BSA from acid decomposition so that BSA-entrapped proliposome enteric-coated tablets developed were highly stable in USP simulated gastrointestinal fluid.

KEY WORDS: PROLIPOSOMES, BOVINE SERUM ALBUMIN,
LIPOSOMES, TABLETS, ENTERIC-COATED TABLETS

129 pp.

Copyright by Mahidol University