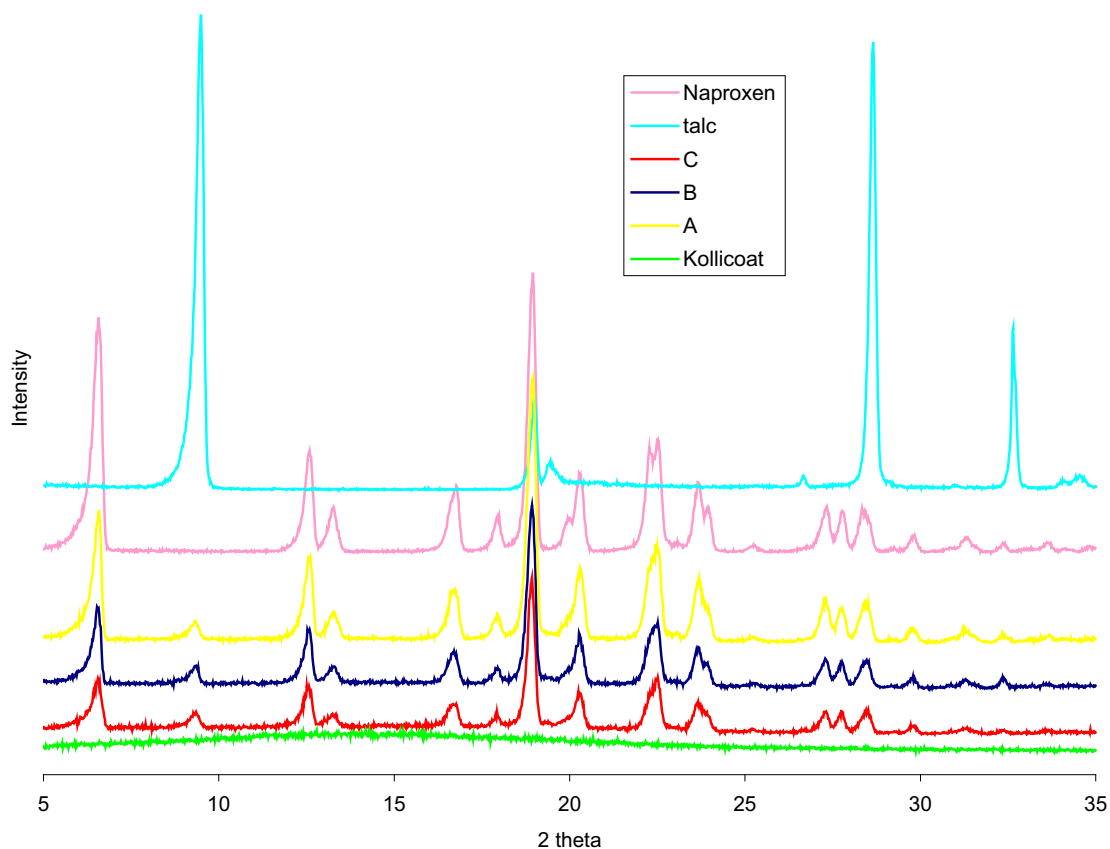
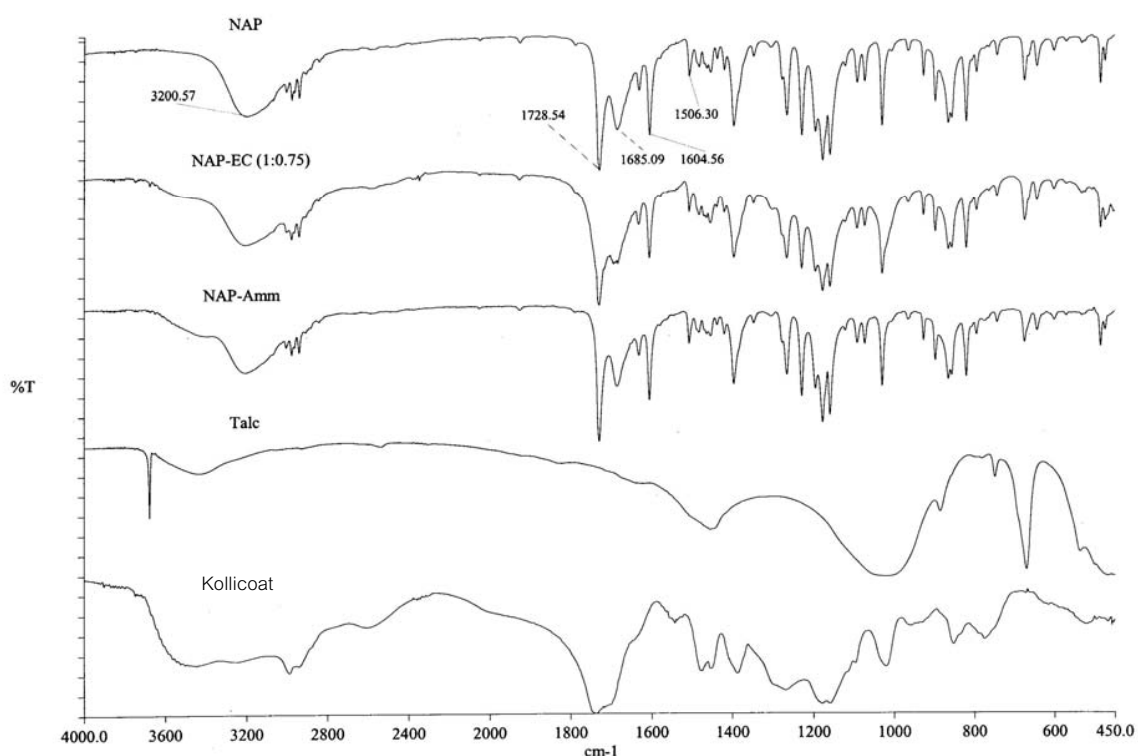


จากการศึกษา PXRD พบว่า Kollicoat MAE30DP เป็น amorphous ดังนั้นเมื่อผสมกับตัวยา Naproxen ทำให้ความสูงของ peak (intensity) EC-SDN ลดลง ดังนั้นตำรับ A ซึ่งมีสัดส่วนของยาสูง จึงมี intensity ของสูงกว่ำตำรับ B และ C (รูปที่ 7)



รูปที่ 7 กราฟ Powder X-ray diffraction

จากการศึกษา FTIR spectrum (รูปที่ 8) พบว่าตำแหน่ง peak แกนของ Naproxen ในช่วง $1727-1604\text{ cm}^{-1}$ เป็น carbonyl stretching (14) ซึ่งยังคงพบในผงยาเคลือบ ยกเว้นการพบ broad band ที่ตำแหน่ง 3535 cm^{-1} ซึ่งพบใน Naproxen – Ammonia และผงยาเคลือบ (NAP-EC, 1:0.75) แต่ไม่พบใน Naproxen ซึ่งตำแหน่งดังกล่าวเป็นตำแหน่งของ OH stretching หรือ NH stretching (15) และจากข้อมูล DSC ซึ่งไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงของ peak และ ΔH ในสารทั้ง 2 ชนิด (รูปที่ 5) ดังนั้นสามารถสรุปได้ว่า broad band ตำแหน่งดังกล่าวเป็น OH stretching



รูปที่ 8 FTIR spectra ของ Naproxen (NAP), ผงยาเคลือบตำรับ B (NAP-EC; 1:0.75), Naproxen ผสม ammonia (NAP-Amm), Talcum (Talc), Kollicoat MAE30DP (Kollicoat)

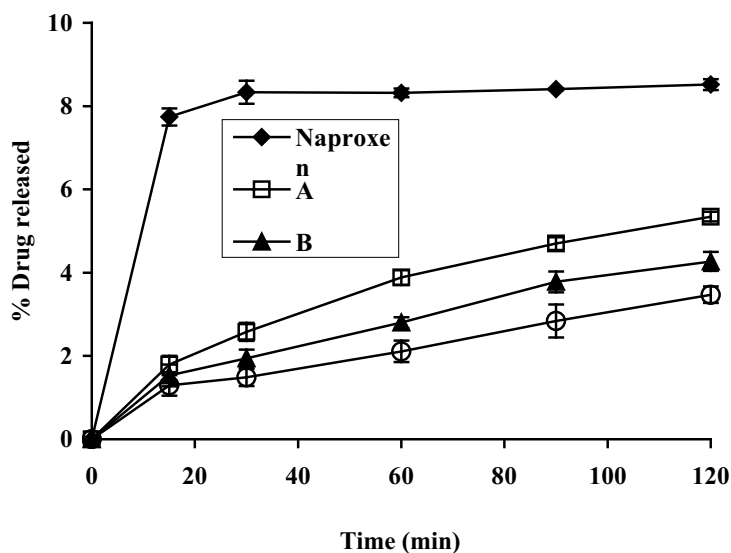
4. Micromeritic study

ค่า True density, Bulk density Tap density และ ขนาดอนุภาค แสดงในตารางที่ 2 พบว่า เมื่อ ปริมาณของพอลิเมอร์ในตำรับเพิ่มขึ้น จะทำให้ Bulk density Tap density ของผงยาเพิ่มขึ้นเล็กน้อย และ อนุภาคมีขนาดใหญ่ขึ้น เนื่องจากปริมาณพอลิเมอร์ที่เพิ่มขึ้น ทำให้อนุภาคยึดเกาะกันได้ดีขึ้น จากการ คำนวณค่า Carr's index ของแต่ละตำรับ มีค่ามากกว่า 23% แสดงว่าผงยาเคลือบที่ได้มีความสามารถในการไหลไม่ดี (13) สอดคล้องกับการศึกษาโดยใช้เครื่องวัดการไหลอัตโนมัติ ซึ่งพบว่า ไม่สามารถวัดค่า flow rate และค่า angle of repose ได้ เนื่องจากสารไม่ไหลผ่านรูของเครื่อง

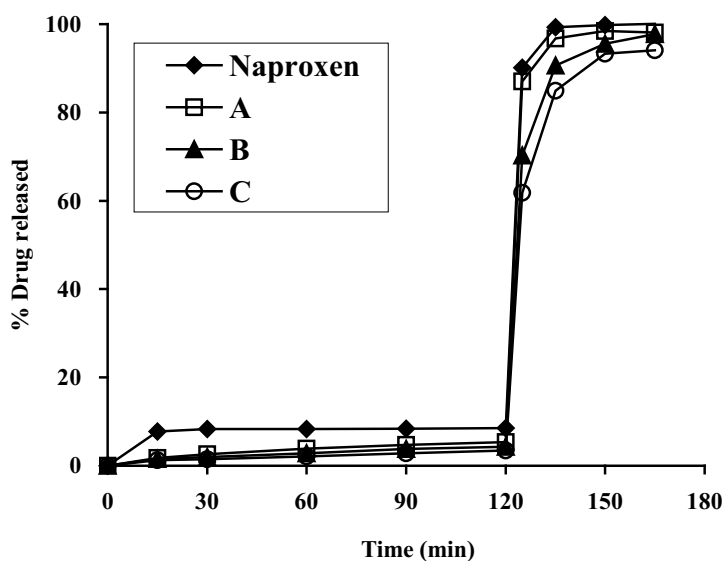
5. การปลดปล่อยตัวยาจากผงยาที่เคลือบ

จากการศึกษาการปลดปล่อยตัวยา Naproxen พบว่า ในสภาวะกรด (รูปที่ 9) EC-SDN ปลดปล่อยยาช้ากว่าสารตั้งต้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยมีการปลดปล่อยตัวยาน้อยกว่า 6% ที่ เวลา 120 นาทีและ ตำรับที่มีปริมาณสารเคลือบที่มากกว่า จะมีการปลดปล่อยยาช้ากว่า ตำรับที่มีสารเคลือบน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) Naproxen ถูกปลดปล่อยอย่างรวดเร็วในสภาวะต่าง

(Phosphate buffer pH 7.4) โดยยาถูกปลดปล่อยสะสมมากกว่า 80% ที่เวลา 30 นาทีดังรูปที่ 10 นอกจากนี้ยังพบว่าตำรับที่มีปริมาณสารเคลือบที่มากกว่า จะมีการปลดปล่อยยาช้ากว่า ตำรับที่มีสารเคลือบน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)



รูปที่ 9 กราฟแสดงการปลดปล่อยยาจากผงยาเคลือบตำรับ A, B, C และผงยาที่ไม่ได้เคลือบ ใน 0.1N HCl

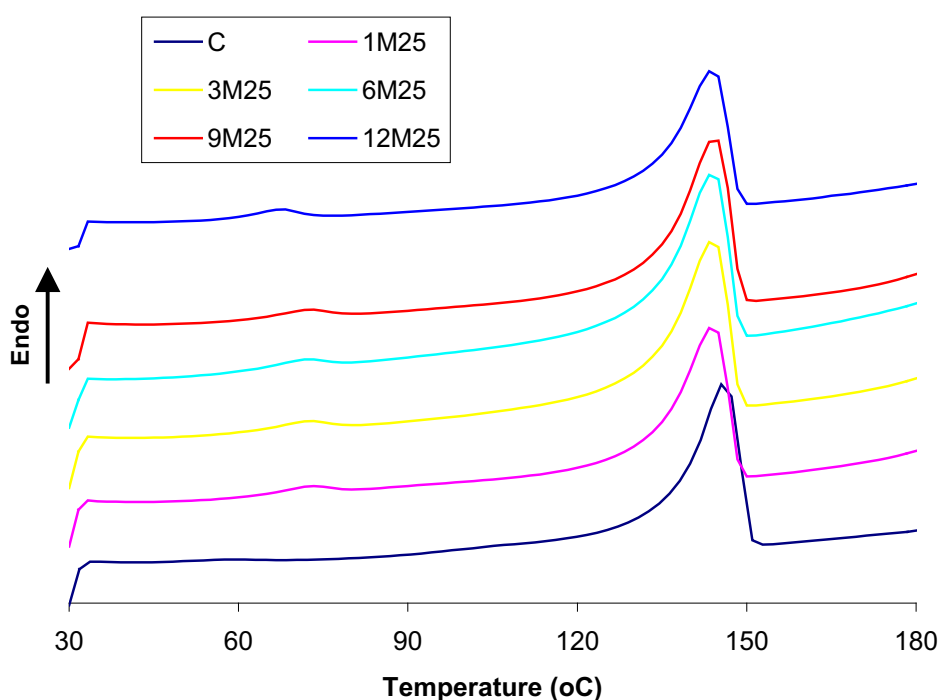


รูปที่ 10 กราฟแสดงการปลดปล่อยยาจากผงยาเคลือบตำรับ A, B, C และผงยาที่ไม่ได้เคลือบ ใน 0.1N HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมง และเปลี่ยนเป็น phosphate buffer pH 7.4

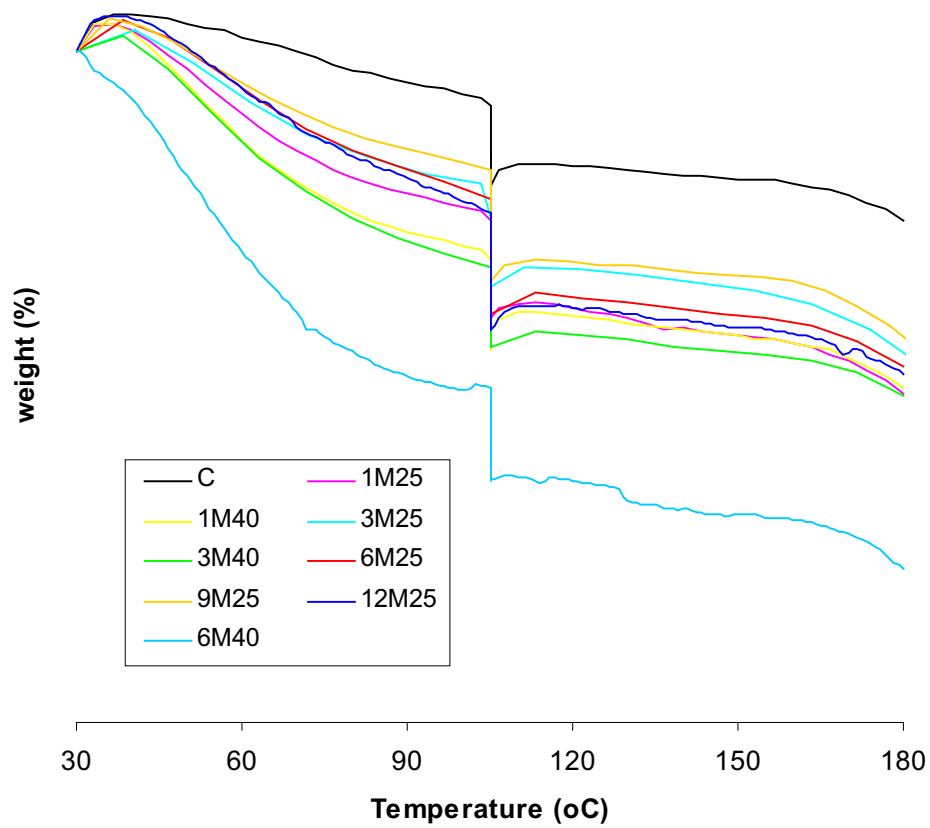
6. การศึกษาความคงตัวของ EC-SDN

จากการศึกษาความคงตัวของผงยาเคลือบตำรับ C พบว่า ที่ 40°C, 75%RH ผงยาเคลือบมีลักษณะจับกันเป็นก้อน ในขณะที่ตัวอย่างที่เก็บที่ 25°C, 60%RH เป็นเวลา 12 เดือนยังมีลักษณะเหมือนเดิม สังเกตไม่พบการเปลี่ยนแปลง เมื่อทำการวัดขนาดอนุภาค พบว่ามีขนาดใหญ่กว่าสารเริ่มต้นเล็กน้อย คือ มีขนาดอนุภาคเฉลี่ย ($d_{0.5}$) 48 ไมครอน ในขณะที่สารเริ่มต้น คือตำรับ C มีขนาดอนุภาค 42 ไมครอน

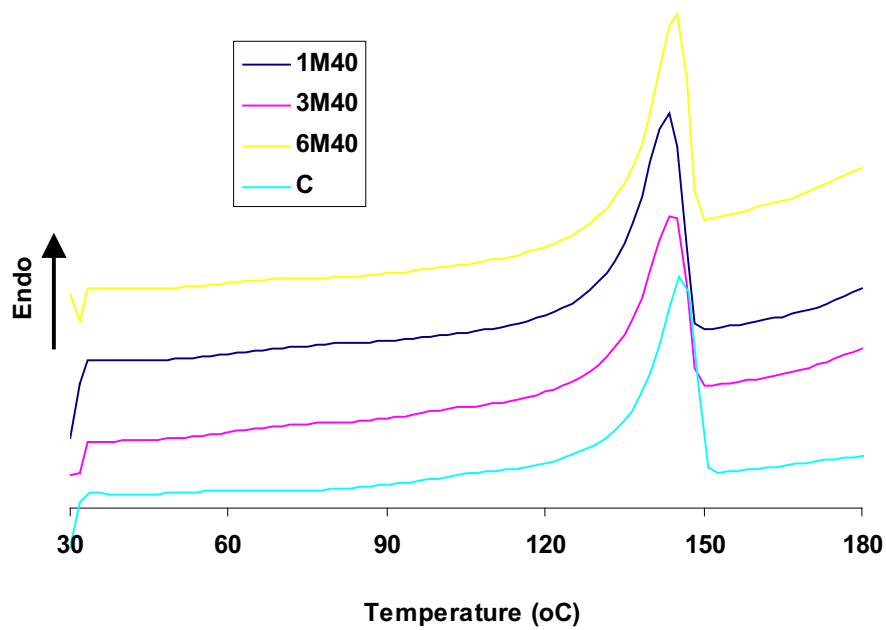
จากการศึกษา DSC ของผงยาเคลือบตำรับ C ที่เก็บที่ 25°C, 60%RH (รูปที่ 11) พบ endothermal broad peak ในช่วง 60-80°C น่าจะเป็น dehydration peak (14) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาด้วย TGA (รูปที่ 12) ที่พบปริมาณน้ำ (~2% on wet basis) มากกว่าสารเริ่มต้น (~0.8% on wet basis) นอกจากนี้ ยังพบว่า melting endotherm peak อยู่ในตำแหน่งใกล้เคียงกัน คืออยู่ในช่วง 143-145°C เช่นเดียวกับ melting endotherm peak ของผงยาเคลือบตำรับ C ที่เก็บที่ 40°C, 75%RH (รูปที่ 13)



รูปที่ 11 DSC ของตำรับ C ที่เก็บที่ 25°C, 60%RH เป็นเวลา 1, 3, 6, 9 และ 12 เดือน

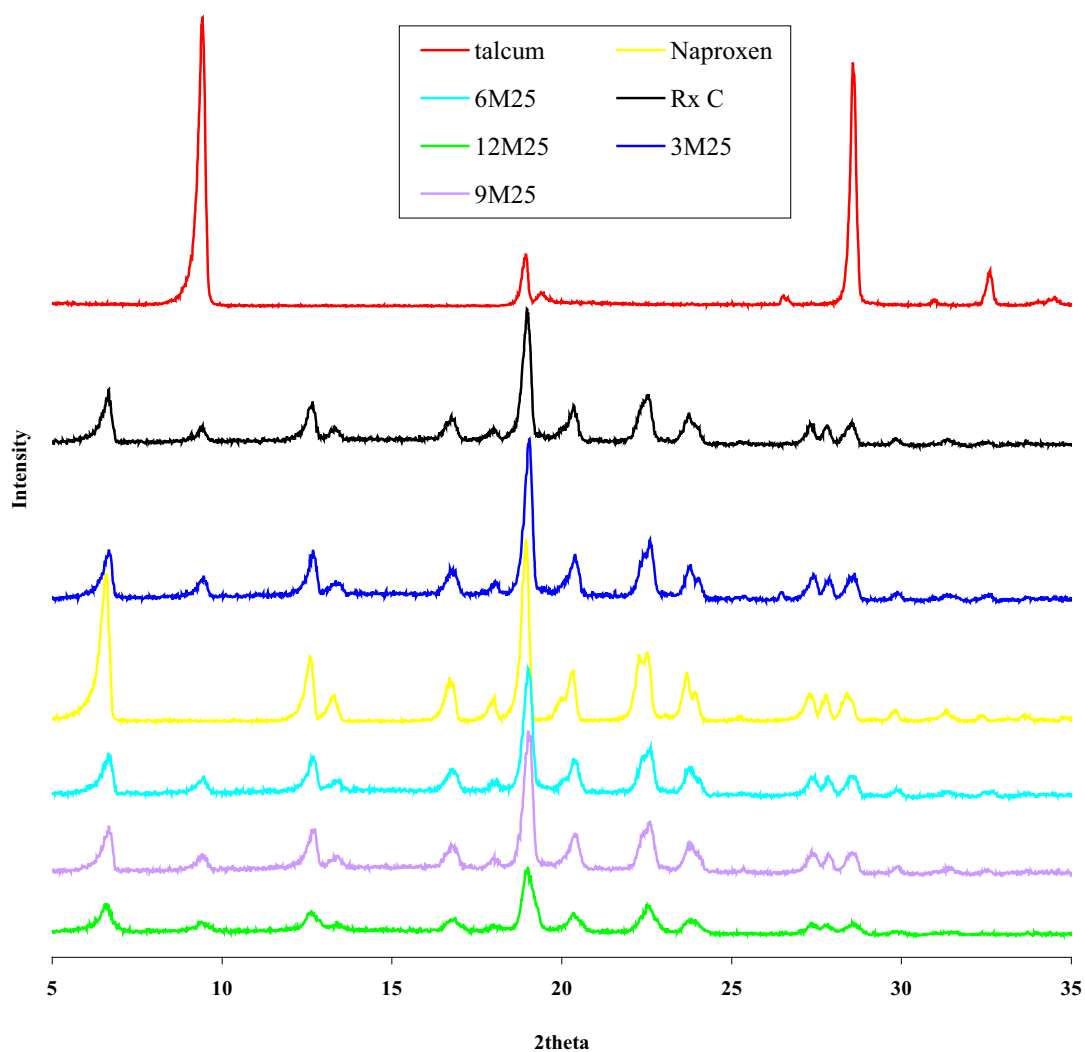


รูปที่ 12 TGA ของตำรับ C ที่เก็บที่ 25°C, 60%RH และ 40°C, 75%RH เป็นเวลา 1, 3, 6, 9 และ 12 เดือน

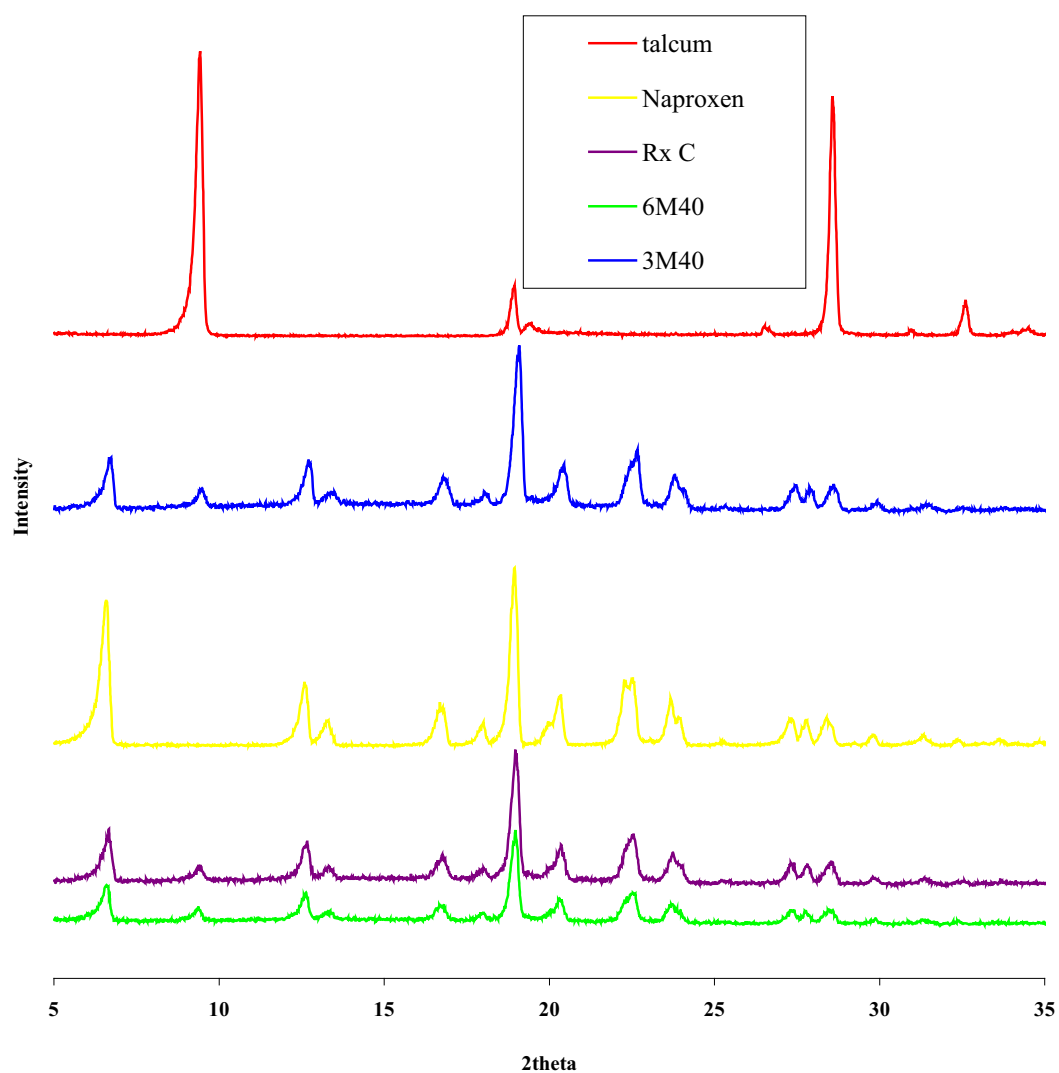


รูปที่ 13 DSC ของตำรับ C ที่เก็บที่ 40°C, 75%RH เป็นเวลา 1, 3 และ 6 เดือน

จากการศึกษา powder x-ray diffraction (รูปที่ 14-15) พบว่า เมื่อเก็บตัวอย่างไว้ที่สภาวะทั้ง 2 เป็นเวลานานขึ้น diffraction peak จะมี intensity ลดลง เมื่อเทียบกับสารเริ่มต้นคือ ตำรับ C ทั้งนี้อาจเกิดจากความชื้นทำให้พอลิเมอร์ฟิล์มที่เคลือบผงหลอมรวมกัน บดบังคุณลักษณะความเป็นผลึก (crystallinity) เนื่องจากพอลิเมอร์เป็น amorphous ซึ่งสอดคล้องกับอนุภาคที่มีขนาดใหญ่ขึ้นดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ที่สภาวะ 40°C, 75%RH ซึ่งพบว่าสารจับกันเป็นก้อน

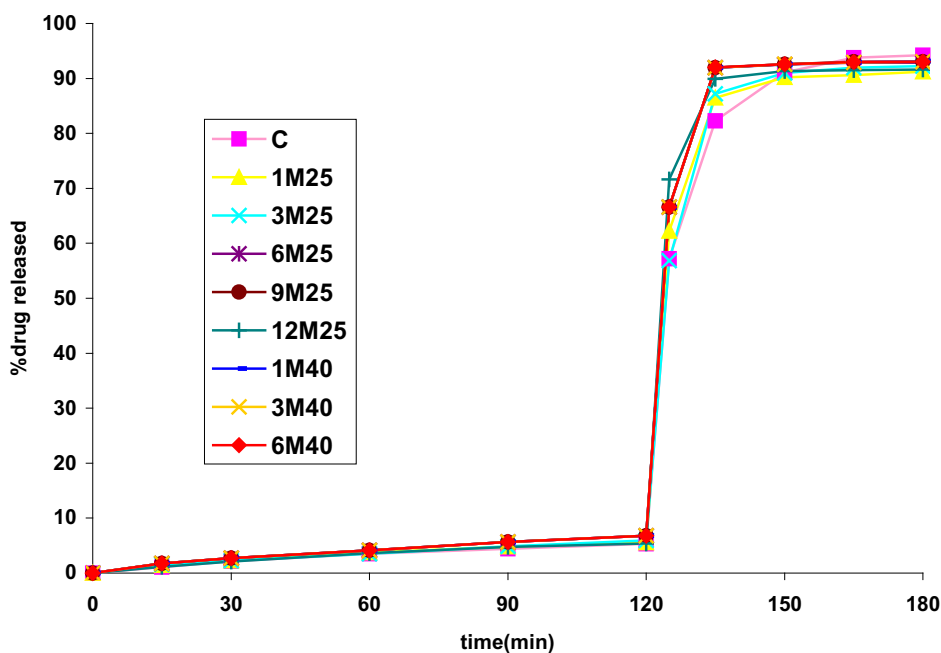


รูปที่ 14 Powder X-ray diffraction ของผงยาเคลือบตำรับ C เก็บที่อุณหภูมิ 25°C, 60%RH



รูปที่ 15 Powder X-ray diffraction ของผงยาเคลือบตำรับ C เก็บที่อุณหภูมิ 40°C , 75%RH

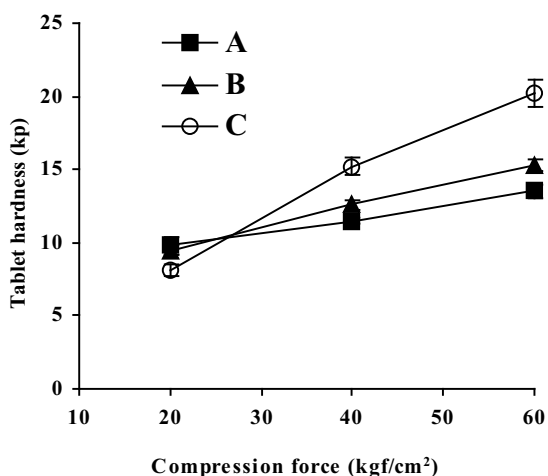
จากการศึกษาการปลดปล่อยตัวยาจากตำรับ C (รูปที่ 16) พบว่า สภาวะทั้ง 2 ให้การปลดปล่อยตัวยาที่ใกล้เคียงกัน



รูปที่ 16 การปลดปล่อยตัวยาจากตำรับ C เก็บที่ 25°C 60%RH และ 40°C 75%RH ที่เวลาต่างๆกัน

7. ความแข็งของยาเม็ด Naproxen (EC-SDN tablet)

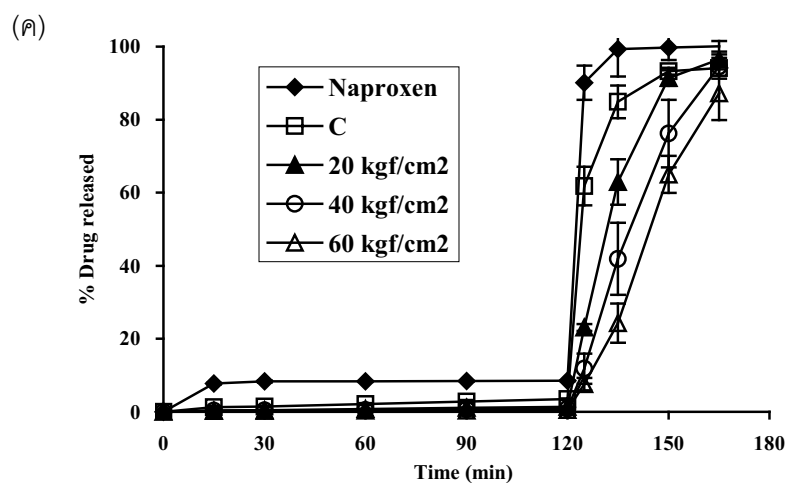
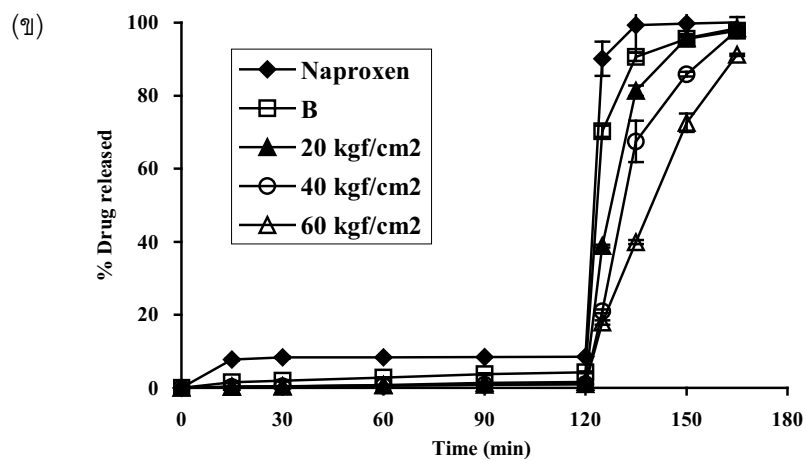
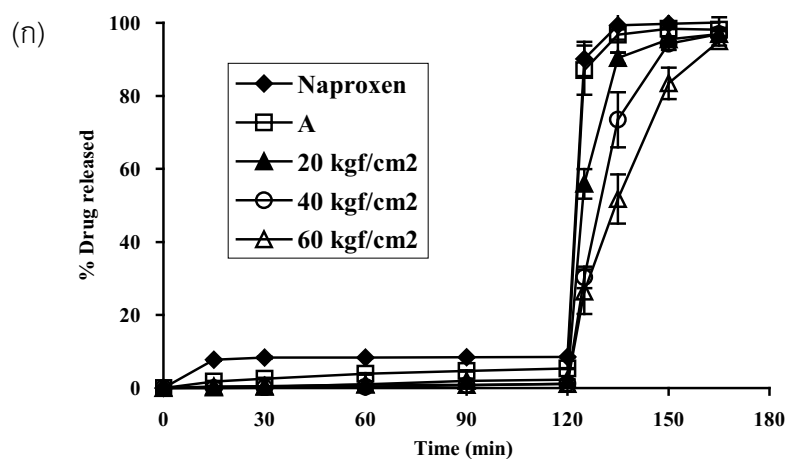
จากการเตรียมยาเม็ดนาโปรเซนโดยนำไปตอกที่แรงตอก 20 ,40 และ 60 kgf/cm² ของแต่ละตำรับ แล้วนำไปวัดความแข็ง พบว่า ในตำรับเดียวกันเมื่อแรงตอกเพิ่มขึ้น จะทำให้เม็ดยามีความแข็งเพิ่มขึ้นดังแสดงในรูปที่ 17 เนื่องจากผงยาถูกตอกอัดด้วยแรงที่สูงขึ้นทำให้ความสามารถในการยึดเกาะและการรวมตัวกันของพอลิเมอร์เพิ่มมากขึ้น และเมื่อทำการเปรียบเทียบความแข็งของยาเม็ดที่แรงตอกเดียวกันของแต่ละตำรับ จะเห็นได้ว่าที่แรงตอก 40 และ 60 kgf/cm² ยาเม็ดมีความแข็งเพิ่มขึ้นตามปริมาณของพอลิเมอร์ที่เพิ่มขึ้นในตำรับ แต่ที่แรงตอก 20 kgf/cm² แรงตอกที่ให้อาจยังมีผลไม่มากเพียงพอต่อการเกาะรวมตัวกันของพอลิเมอร์ทำให้ค่าที่ได้ไม่แตกต่างกันชัดเจน



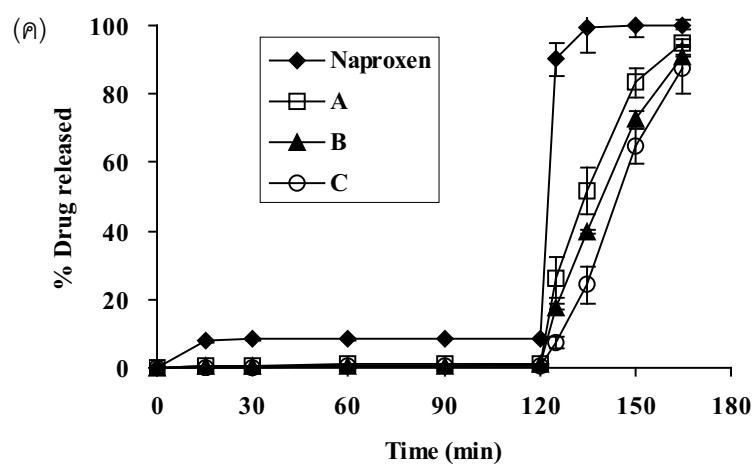
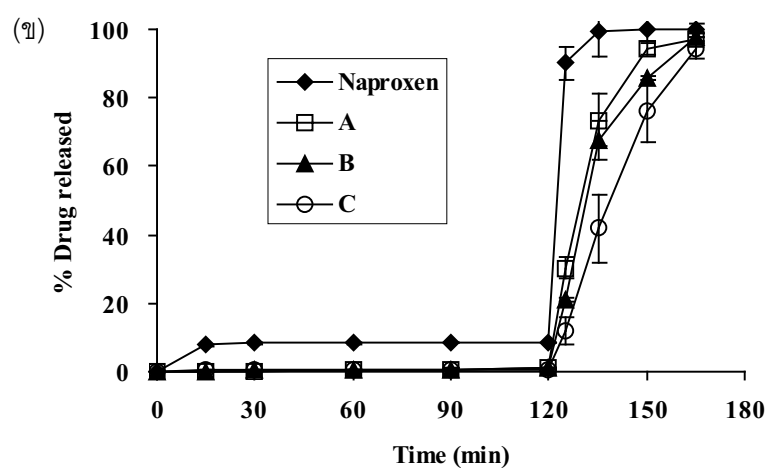
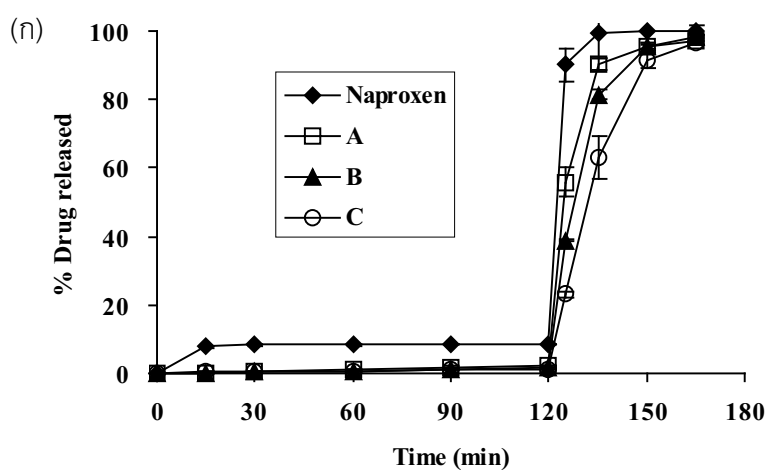
รูปที่ 17 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความแข็งของเม็ดยา และแรงตอก

8. การปลดปล่อยตัวยาจากยาเม็ด

จากวัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อพัฒนาการเตรียมผงยาเคลือบแบบเอนเทอริก และตอกเป็นเม็ดที่แบ่งรับประทานได้โดยยังมีคุณสมบัติเป็นเอนเทอริก จึงได้ใส่สารช่วยแตกตัวในตำรับยาเม็ดในปริมาณ 10%w/w เพื่อให้ยาเม็ดมีการแตกตัวในกระเพาะอาหาร เป็นการจำลองสถานการณ์ให้เหมือนกับการแบ่งยาเม็ดรับประทาน สารช่วยแตกตัวที่ใช้ได้แก่ sodium croscarmellose (Ac-Di-Sol[®]), sodium carboxymethyl starch (Explotab[®]), และ crospovidone (Kollidon[®] CL) พบว่า Kollidon[®] CL ให้ยาเม็ดที่มีการแตกตัวเร็วที่สุดใน 0.1N.HCl ทั้งนี้เนื่องจาก Ac-Di-Sol[®] และ Explotab[®] เป็นสารประกอบที่มีประจุบวก (anionic) ทำให้มีการพองตัวได้น้อยในสภาวะกรด ซึ่งผลการทดลองนี้สอดคล้องกับที่ Debusse และคณะรายงาน (16) อย่างไรก็ตาม เวลาที่ใช้ในการแตกตัวยังมากกว่า 30 นาที ดังนั้นจึงได้ใช้ Kollidon[®] CL ในปริมาณ 20%w/w เพื่อให้ได้ยาเม็ดที่แตกตัวไม่เกิน 30 นาทีในสภาวะกรด การศึกษาการปลดปล่อยตัวยานาโปรเซนใน 0.1 N HCl ของแต่ละตำรับที่ แรงตอกต่างๆ พบว่า เมื่อแรงตอกเพิ่มขึ้น การปลดปล่อยตัวยาจากยาเม็ดช้าลง เนื่องจากแรงตอกทำให้ผงยาอัดกันแน่นมากขึ้นและยาเม็ดมีความแข็งมากขึ้น ทำให้การปลดปล่อยของตัวยาช้าลง และปลดปล่อยตัวยาช้ากว่า ผงยาเคลือบ กับผงยาที่ไม่ได้เคลือบ ตามลำดับ ดังรูปที่ 18 นอกจากนี้ยังพบว่าที่แรงตอกเดียวกัน เมื่อปริมาณพอลิเมอร์เพิ่มขึ้น การปลดปล่อยตัวยาจะช้าลง เนื่องจากพอลิเมอร์ที่เพิ่มมากขึ้น จะไปขัดขวางการปลดปล่อยตัวยาออกจากยาเม็ด ดังรูปที่ 19 เมื่อทำการศึกษาการละลายใน phosphate buffer pH 7.4 พบว่ายานูกปลดปล่อยอย่างรวดเร็ว และเมื่อแรงตอกเพิ่มขึ้น การปลดปล่อยตัวยาจากยาเม็ดช้าลง รวมทั้งเมื่อปริมาณพอลิเมอร์เพิ่มขึ้น การปลดปล่อยตัวยาจะช้าลง เช่นเดียวกันกับที่พบในการปลดปล่อยยาใน 0.1 N HCl



รูปที่ 18 ผลของแรงตอกต่อการปลดปล่อยตัวยานาโปรเซนจากยาเม็ดตำรับต่างๆใน 0.1 N HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมง และเปลี่ยนเป็น phosphate buffer pH 7.4 (ก) ตำรับ A (ข) ตำรับ B (ค) ตำรับ C



รูปที่ 19 ผลของปริมาณพอลิเมอร์ต่อการปลดปล่อยตัวยาใน 0.1 N HCl เป็นเวลา 2 ชั่วโมง และเปลี่ยนเป็น buffer pH 7.4 จากยาเม็ดที่แรงตอก (ก) 20 kgf/cm² (ข) 40 kgf/cm² (ค) 40 kgf/cm²

สรุปผลการทดลอง

ยาเตรียมชนิดเคลือบเอนเทอริก แบบหลายหน่วยสามารถเตรียมโดยวิธีพ่นแห้ง (spray-drying method) ผงยาเคลือบที่ได้จากการพ่นแห้ง (Enteric coated spray dried naproxen, EC-SDN) มีลักษณะเป็นอนุภาคที่ถูกเคลือบและเกาะกลุ่มกันเป็นอนุภาคกลมใหญ่ ตำรับที่มีพอลิเมอร์มากกว่า จะให้กลุ่มอนุภาคที่มีลักษณะกลม และผิวเรียบกว่า ทุกตำรับมีคุณสมบัติการไหลไม่ดี ปริมาณตัวยาใน spray dried naproxen ลดลงตามปริมาณสารเคลือบที่เพิ่มขึ้น และปริมาณตัวยาค่อนข้างสม่ำเสมอโดยสังเกตจากค่า % relative standard deviation (%RSD) ที่น้อยกว่า 0.2% จากการศึกษาการปลดปล่อยตัวยา นาโปรเซนจากสาร EC-SDN ที่ได้จากการพ่นแห้ง และ ที่นำไปตอกเป็นเม็ดในสารละลายกรด และต่าง พบว่า ที่เวลา 120 นาที ยาเม็ดให้การปลดปล่อยตัวยาน้อยกว่า 4% ในสภาวะที่เป็นกรด ถึงแม้ว่าเม็ดยาจะแตกเป็นชิ้นเล็กๆในสภาวะกรด และปล่อยยาอย่างรวดเร็วในสารละลายต่าง (phosphate buffer pH 7.4) โดยปล่อยตัวยามากกว่า 80% ที่เวลา 30 นาที นอกจากนี้พบว่า เมื่อแรงตอกเพิ่มขึ้น การปลดปล่อยตัวยาช้าลง และคุณสมบัติในการทนต่อสภาวะกรดขึ้นกับปริมาณพอลิเมอร์ในตำรับ โดยยาเม็ดจะมีการปลดปล่อยตัวยาในสภาวะกรดช้ากว่าผงยาเคลือบ EC-SDN และปล่อยตัวยาอย่างรวดเร็วในสารละลาย pH 7.4 ดังนั้นสามารถสรุปได้ว่า การเคลือบเอนเทอริกโดยวิธีพ่นแห้ง สามารถนำไปตอกอัดเป็นยาเม็ดเคลือบเอนเทอริกที่หักแบ่งได้

เอกสารอ้างอิง

1. Chambliss WG. Enteric coatings. In: Swarbrick J, Boylan JC, editors. *Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology*. Volume 5, Marcel Dekker ; New York, 1992: 189-200.
2. Trondstad RI, Aadland E, Holler T, Olaussen B. Gastroscopic findings after treatment with enteric-coated and plain naproxen tablets in healthy subjects. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20:239-242.
3. Nelson E. Pharmaceuticals for prolonged release. *Clin Pharm Ther* 1963; 4: 283-292.
4. Leonards JR, Levy G. Absorption and metabolism of aspirin administered in enteric-coated tablets. *JAMA* 1965; 193: 99-104.
5. Luce GT. Disintegration of tablets coated with cellulose acetate phthalate. *Manuf Chem* 1978; 49(7): 50-52, 67.
6. Clarke GM, Newton JM, Short MD. Gastrointestinal transit of pellets of differing size and density. *Int J Pharm* 1993; 100(8): 81-92.
7. May T, Rambeck B. Fluctuations of carbamazepine concentrations during the day for two slow-release preparations. *Ther Drug Monit* 1989; 11: 21-24.
8. Bechgaard H. Critical factors influencing gastrointestinal absorption. What is the role of pellets? *Pharm Acta Helv* 1982; 28: 149-157.
9. Eskilson C. Controlled release by microencapsulation. *Manuf Chem* 1985; 56(3): 33-36.
10. Dechesne JP, Dellattre L. A new enteric tablet of acetylsalicylic acid. II. Biopharmaceutical aspects. *Int J Pharm* 1987; 34: 259-262.
11. Story MJ. Enteric-coated pellets: Theoretical analysis of effect of dispersion in stomach on blood level profiles. *J Pharm Sci* 1977; 66: 1495-1496.
12. Murthy KS, Enders NA, Mahjour M, Fawzi MB. A comparative evaluation of aqueous enteric polymers in capsules coating. *Pharm Technol* 1986; 10(10): 36-46.
13. J. Wells, *Pharmaceutical preformulation*, in M.E. Aulton (Ed.), *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, 2nd edition, Churchill Livingstone, 2002: 133-134.

14. Mura P, Bettinetti GP, Cirri M, Maestrelli F, Sorrenti M, Catenacci L. Solid-state characterization and dissolution properties of Naproxen-Arginine-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin ternary system. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 59 (2005) 99-106.
15. Pavia DL, Lampman GM, Kriz GS. Introduction to spectroscopy, 2nd edition, Saunders golden sunburst series, New York, 1996: 47-50, 73-75.
16. A. Debunne, C. Vervaet, J.P. Remon. Development and in vitro evaluation of an enteric-coated multiparticulate drug delivery system for the administration of piroxicam to dogs. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 54 (2002) 343-348.

ภาคผนวก

Output ที่ได้จากโครงการ

1. Ruangchayajatuporn, J. and Mitrevej, A. Poster presentation in Pharmaceutical Sciences World Congress 2004 (PSWC2004) May 30-June 3, 2004, Kyoto, Japan.
2. Ruangchayajatuporn, J. and Mitrevej, A. Drug Dev Ind Pharm (in preparation)

Development of spray-dried naproxen enteric-coated microcapsules

Janejira Ruangchayatuporn^{*1}, Ampol Mitrevej².

**Corresponding author*

¹*Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand.*

²*Department of Industrial Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand.*

Purpose: The purpose of this study was to prepare naproxen enteric-coated microcapsules by the spray-drying technique using methacrylic acid copolymer, Eudragit L30D-55, as coating material.

Methods: The drug-polymer suspensions at three ratios, 1:0.25, 1:0.5 and 1:0.75 were spray dried. The effect of ratio of coating polymer and drug loading on morphology, micromeritic properties and drug release from the spray-dried powders were investigated.

Results: Photomicrographs illustrated that the products are spherical aggregated of coated particles. The higher coating polymer content resulted in the more spherical and smoother surface. The dissolution of naproxen from the all spray-dried powder were less than 6% after 120 minutes in 0.1 N HCl solution and more than 80% after 30 minutes in pH 7.4, phosphate buffer solution. The enteric-coating action depended on the amount of Eudragit L30D-55 used in the formulation. Moreover, the spray-dried powder showed some resistance to simulated gastric acid and then released drug more rapidly in pH 7.4 buffer solution.

Conclusion: These data indicated that the enteric-coated microcapsules could be prepared by a spray-drying technique with aqueous acrylic copolymer. It may be possible to prepare dividable tablet from these enteric-coated microcapsules.

Development of spray-dried naproxen enteric-coated microcapsules

Introduction

Oral administration of anti-inflammatory drugs may result in adverse side effects such as gastric irritation, nausea and vomiting. The incidence of such reactions from naproxen can be reduced by administering enteric-coated tablets (1). Currently, much emphasis has been laid on multiple-unit enteric-coated preparations because of their advantages over single unit products demonstrated by a ready distribution over a large surface area, thus minimizing the risk of local irritation (2-3). A spray-drying technique was used to prepare enteric-coated microcapsules (4). However, interactions between the enteric-coating material and the drug were found (5-6). Aqueous acrylic latex, Eudragit L30D, was used to formulate spray-dried sodium diclofenac enteric-coated microcapsule (7).

The aim of this study was to prepare naproxen enteric-coated microcapsules by the spray-drying technique using a methacrylic acid copolymer, Eudragit L30D-55, as a coating material. The effect of different weight ratios of the coated polymer to drug loading on morphology, micromeritic properties and the dissolution behavior of spray-dried microcapsules were investigated.

Material and methods

A. Preparation of spray-dried products

Table I shows the spray-drying formulations. All excipients except naproxen were mixed and the pH was adjusted to 5.5 with an ammonia solution. Finally, naproxen was added. The suspensions were fed by a peristaltic pump to the spray-dryer (Niro, Mobile Minor, Model H, Denmark) and atomized into a drying chamber by a spray nozzle. The spray-dryer was operated under the following conditions: inlet temperature, $160\pm5^{\circ}\text{C}$; outlet temperature, $90\pm5^{\circ}\text{C}$; feed rate, 32 ml/min; pressure pump, 0.9 bar. The drug entrapped in each spray-dried product is listed in Table II.

Table I Formulations for preparation of enteric-coated microcapsules by a spray-drying technique

Component	Spray drying formulations (%)		
	I	II	III
Naproxen	12.00	12.00	12.00
Eudragit L30D-55	3.00	6.00	9.00
PEG 6000	0.30	0.60	0.90
Talcum	1.34	1.34	1.34
Simethicone	0.04	0.04	0.04

Table II Micromeritic parameters of spray-dried powder

Parameters	Naproxen	I	II	III
Drug content (%)	100	79.77 ± 0.12	66.04 ± 0.08	58.00 ± 0.10
% RSD of content uniformity	-	0.15	0.12	0.16
True density (g/cm^3)		1.32	1.31	1.21

B. Micromeritic properties of spray-dried products

True density of spray-dried products was evaluated by a gas pycnometer and is listed in Table II. Flow properties of the spray-dried products were determined by a flowmeter (Pharmatest, type PTG). The shape and surface topography of the spray-dried products were observed by a scanning electron microscopy (JEOL, model JSM-4510LV, Japan)

C. Content uniformity of spray-dried products

Dissolve 80 mg of spray-dried products in 100 ml of methanol and filter. Dilute 10 ml of the filtrate to 50 ml with methanol and measure the absorbance at the maximum of 331 nm. The results of ten samples were determined for each formulation to ensure homogeneity of mass. The relative standard deviation (RSD) was calculated.

D. Dissolution studies

The dissolution profiles of the naproxen starting material and the spray-dried products were determined by using BP 2002 Apparatus 2 at $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ with paddle and rotation was set at 50 rpm. The dissolution medium was 0.1N HCl solution and pH 7.4 phosphate buffer solution. The dissolution procedure was followed: 2 hrs of exposure to 750 ml of 0.1N HCl solution followed by testing in 1000 ml of pH 7.4 phosphate buffer solution. The released amount of naproxen was periodically determined by UV spectrophotometer. The naproxen starting material was also investigated for comparison. The mean of six tablets was calculated.

Results and discussion

Figure 1 shows the scanning electron microphotographs of the naproxen starting material and the spray-dried products. The spray-dried products were spherical agglomerations of coated particles. The surface of the spray-dried powder seem to be entirely covered with polymeric materials due to the higher coated polymer content which resulted in a more spherical and smoother surface as shown in Fig. 2. All the spray-dried products could not flow through the orifice.

Content uniformity criteria of acceptance were set according to USP 26. The relative standard deviation must be less than 6%. In the present study, the relative standard deviation of the spray-dried products was less than 0.2% (Table II).

The dissolution profiles in acidic media of the spray-dried powder and the naproxen starting material are shown in Fig. 3. The release rate of the spray-dried products was slower than the naproxen starting material. The gastroresistant property depended on the amount of Eudragit L30D-55 used in the formulation. The more Eudragit L30D-55 used, the slower the release of the drug. The dissolution of naproxen from all spray-dried products was below 6% for 2 hrs in the acidic solution. After the medium pH changing from acidic to 7.4, the release rate of the drug increased rapidly. The release amount was more than 80% for 30 minutes in the pH 7.4 phosphate buffer solution (Fig. 4). The pH-changed dissolution profiles of the spray-dried powder and the naproxen starting material are shown in Fig. 5. The results indicated that all the spray-dried powder was thoroughly encapsulated in the enteric-coated polymer.

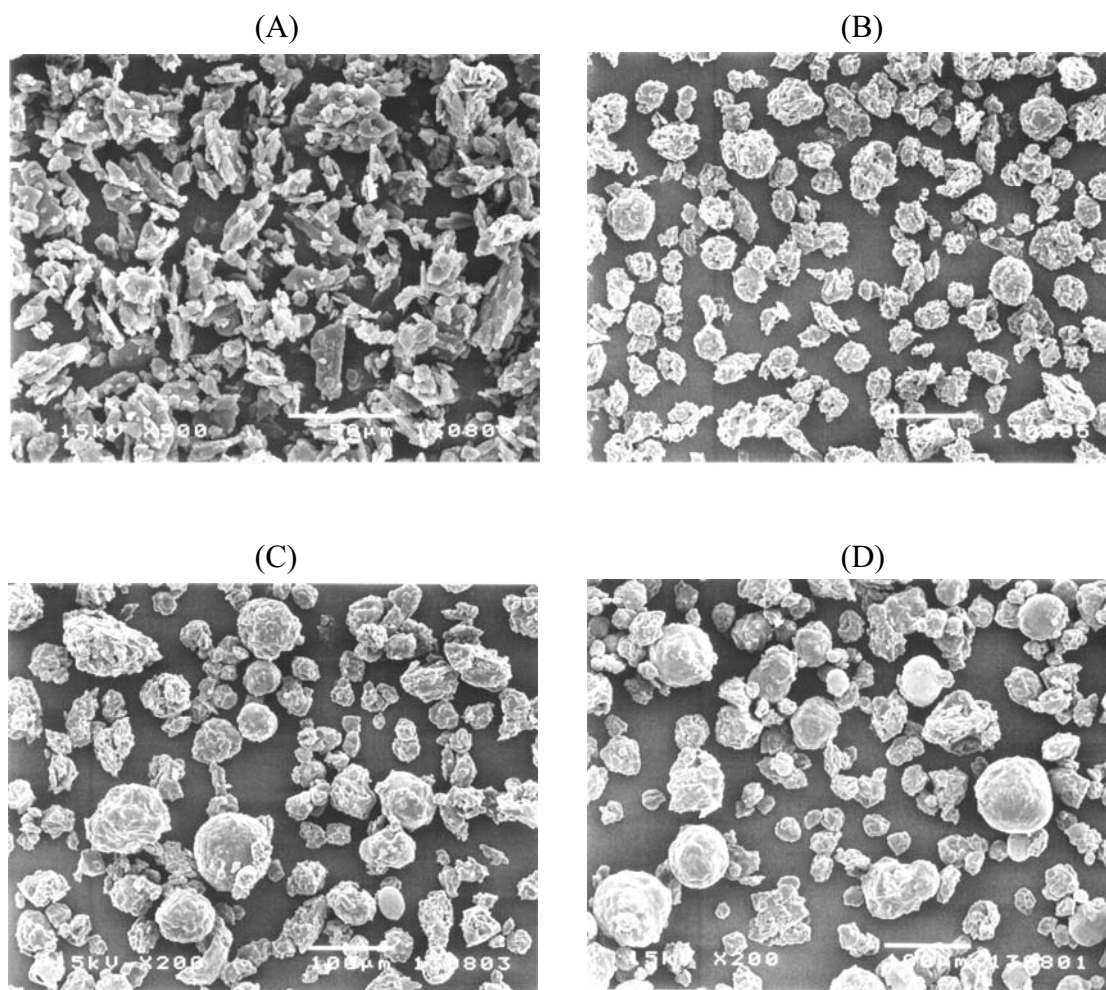


Fig. 1. Scanning electron micrograph of naproxen starting material (X500) and spray-dried products with different amounts of Eudragit L30D-55 (X200). (A) naproxen starting material; (B) Formulation I; (C) Formulation II; (D) Formulation III

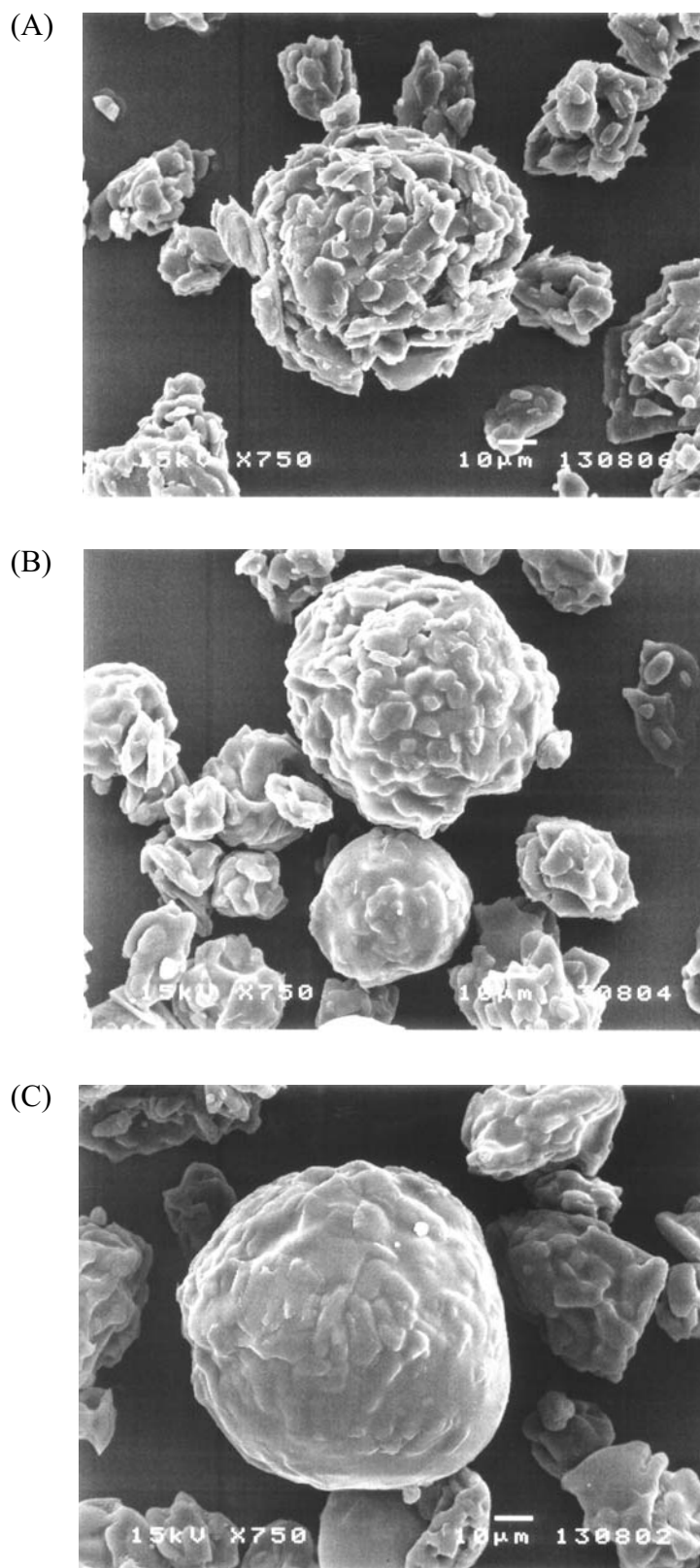


Fig. 2. Scanning electron micrograph of spray-dried products with different amounts of Eudragit L30D-55 at X 750 magnificant. (A) Formulation I; (B) Formulation II; (C) Formulation III

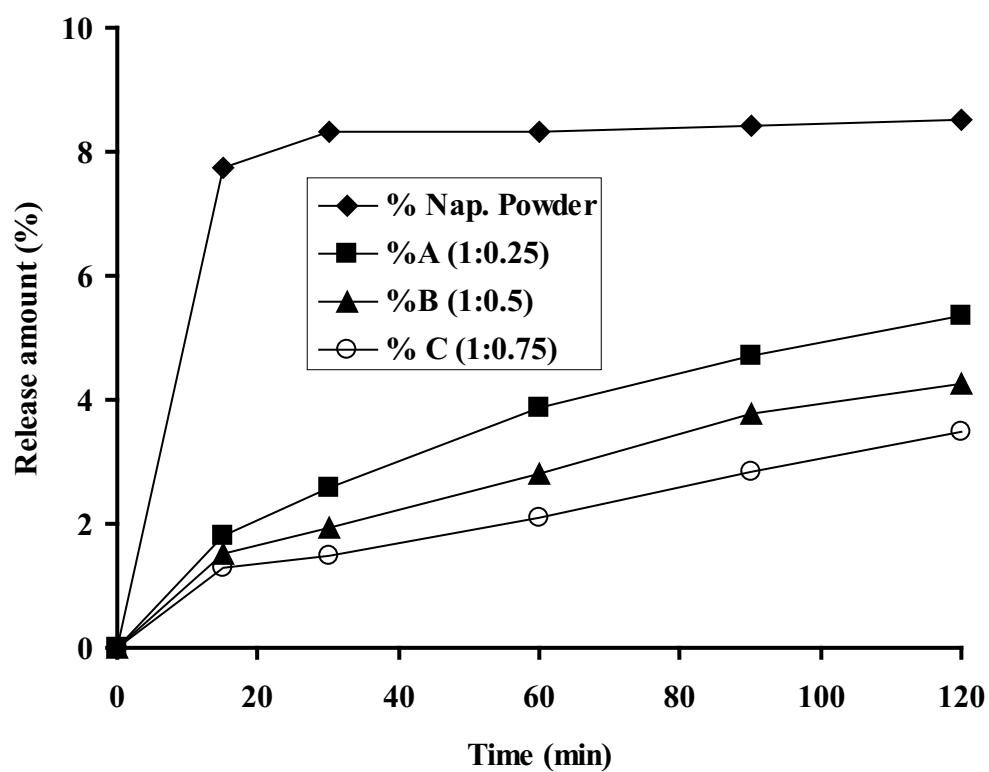


Fig. 3. Dissolution profiles of the spray-dried powder and the naproxen starting material in the 0.1N HCl.

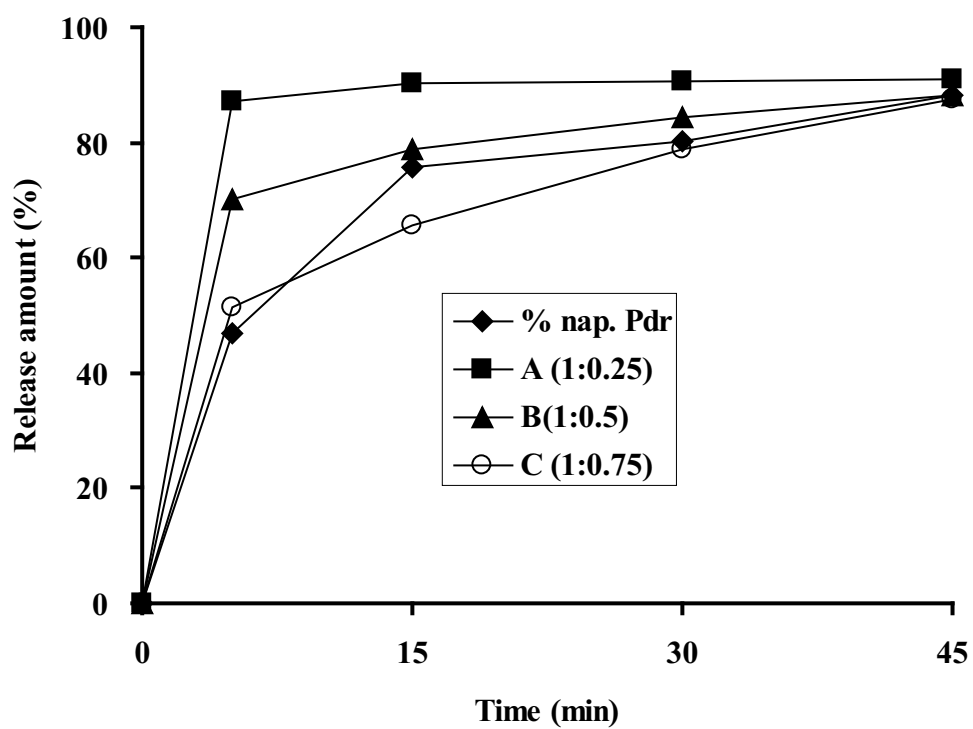


Fig. 4. Dissolution profiles of the spray-dried powder and the naproxen starting material in the pH 7.4 phosphate buffer.

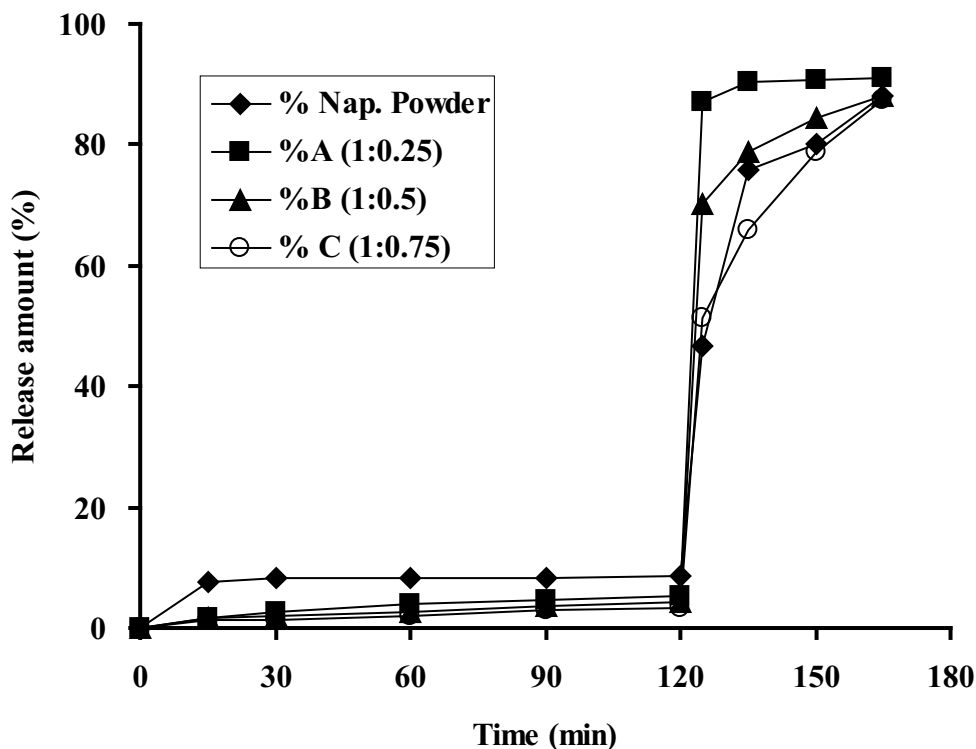


Fig. 5. Dissolution profiles of the spray-dried powder and the naproxen starting material in the pH changed dissolution medium.

Acknowledgement

Financial support from Thailand research fund and Khon Kaen University is gratefully acknowledged. We would like to thank JJ-Degussa Chemicals Ltd. for kindly supplying Eudragit L30D-55.

References

1. Trondstad, R.I., Aadland, E., Holler, T. and Olaussen, B., Gastroscopic findings after treatment with enteric-coated and plain naproxen tablets in healthy subjects. *Scand. J. Gastroenterol.*, 20 (1985) 239-242.
2. Follonier, N., Doelker, E., Biopharmaceutical comparison of oral multiple-unit and single unit sustained release dosage forms. *STP Pharm. Sci.* 2 (1992) 141-158.
3. Daumesnil, R., *Multiparticulate Oral Drug Delivery*. Marcel Dekker, New York, 1994, 457-474.
4. Takenaka, H., Kawashima, Y., and Lin, S.Y., Preparation of enteric-coated microcapsules for tableting by a spray drying technique and in vitro simulation of drug release from the tablet in GI tract. *J. Pharm. Sci.* 69 (1980) 948-951.
5. Takenaka, H., Kawashima, Y., and Lin, S.Y., Polymorphism of spray-dried microencapsulated sulfamethoxazole with cellulose acetate phthalate and colloidal silica, montmorillonite and talc. *J. Pharm. Sci.* 70 (1981) 1256-1260.
6. Lin, S.Y. and Kawashima, Y., Drug release from tablets containing cellulose acetate phthalate as an additive or enteric coating material. *Pharm. Res.* 4 (1987) 70-74.
7. Lin, S.Y. and Kao, Y.H., Tablet formulation study of spray-dried sodium diclofenac enteric-coated microcapsules. *Pharm. Res.* 8 (1991) 919-924.