# การพัฒนาเพลเลตควบคุมการปลดปล่อยของดิลไทอะเซมไฮโดรคลอไรด์ : ผลความเข้มข้นของตัวยาและเอนแคปซูเลติงพอลิเมอร์ต่อจลนศาสตร์และการปลดปล่อย

นายสุรเชษฐ วัฒนา



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชอุตสาหกรรม ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2542

ISBN974-332-901-3

# DEVELOPMENT OF DILTIAZEM HYDROCHLORIDE CONTROLLED RELEASE PELLETS: EFFECT OF DRUG CONCENTRATIONS AND ENCAPSULATING POLYMERS ON KINETIC AND RELEASE

**Mr. Surachet Wattana**

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements**

**for the Degree of Master of Science in Pharmacy**

**Department of Manufacturing Pharmacy**

**Faculty of Pharmaceutical Sciences**

**Chulalonkorn University**

**Academic Year 1999**

**ISBN 974-332-901-3**

| | |
|---|---|
| Thesis Title | Development of diltiazem hydrochloride controlled release pellets: Effect of drug concentrations and encapsulating polymers on kinetic and release. |
| By | Mr. Surachet Wattana |
| Department | Manufacturing Pharmacy |
| Thesis Advisor | Associate Professor Kaisri Umprayn, Ph.D. |

Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree.

.....Dean of Faculty of Pharmaceutical Science

(Associate Professor Sunibhond Pumangura, Ph.D.)

Thesis committee

.....Chairman

(Associate Professor Parunee Thanomkiat, M.Pharm.St.)

.....Thesis Advisor

(Associate Professor Kaisri Umprayn, Ph.D.)

.....Member

(Associate Professor Preeya Atmiyanan, Docteur en Pharmacie)

.....Member

(Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

.....Member

(Assistant Professor Panida Vayumhasuwan, Ph.D.)

สุรเชษฐ วัฒนา : การพัฒนาเพลเลตควบคุมการปลดปล่อยของดิลไทอะเซมไฮโดรคลอไรด์ :ผลความเข้มข้นของตัวยาและเอนแคปซูเลติงพอลิเมอร์ต่อจลนศาสตร์และการปลดปล่อย (DEVELOPMENT OF DILTIAZEM HYDROCHLORIDE CONTROLLED RELEASE PELLETS: EFFECT OF DRUG CONCENTRATIONS AND ENCAPSULATING POLYMERS ON KINETIC AND RELEASE)
อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร. ไกรสีห์ อัมพรายน์, 207 หน้า. ISBN 974-332-901-3

ดิลไทอะเซม ไฮโดรคลอไรด์เพลเลตขนาดยาสูง( 90 มิลลิกรัม/150 มิลลิกรัม)เตรียมโดยกระบวนการเอกทรูชัน-สเฟียโรไนเซชัน คัดเลือกเพลเลตแกนที่มีความกลมมากที่สุดประกอบด้วยดิลไทอะเซมไฮโดรคลอไรด์กับอะวิเซล®พีเอช 101 ในอัตราส่วน 60:40 เปอร์เซ็นต์น้ำหนัก/น้ำหนัก และใช้เอชพีซี-เอ็ม®0.5 เปอร์เซ็นต์ต่อน้ำหนักของสารแห้งเป็นสารละลายยึดเกาะ การเตรียมดิลไทอะเซม ไฮโดรคลอไรด์เพลเลตขนาดยาอื่นพบว่า ที่ขนาดยาต่ำ(30 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักเพลเลต 150 มิลลิกรัม)เพลเลตที่ได้มีผิวขรุขระเนื่องจากคุณสมบัติการหดตัวของอะวิเซล®พีเอช 101 ที่มีปริมาณสูง ใช้ไตรเอธิล ซิเตรต 20 เปอร์เซ็นต์ของน้ำหนักเอทธิลเซลลูโลสพอลิเมอร์เป็นพลาสติไซเซอร์ในการเคลือบฟิล์มเนื่องจากให้ผลความแข็งแรง ความยืดหยุ่น ความเหนียวของฟิล์มที่เหมาะสม และคุณลักษณะการปลดปล่อยยาที่ดีโดยใช้ง่ายในกระบวนการเคลือบ

การศึกษาค่าการละลายเพลเลตตัวยาเคลือบที่ระดับ 7.5 เปอร์เซ็นต์น้ำหนัก/น้ำหนัก และผสมกับเพลเลตที่ไม่ได้เคลือบเพื่อเป็นขนาดยาตั้งต้นในอัตราส่วน 4:1 ให้การปลดปล่อยที่ไม่แตกต่างกับ เฮอร์เบสเซอร์® 90 เอสอาร์ อย่างมีนัยสำคัญในตัวกลางที่ระบุในยูเอสพี 23 และ ตัวกลางเปลี่ยนพีเอช การศึกษากลไกการปลดปล่อยใช้ดิลไทอะเซม ไฮโดรคลอไรด์เพลเลตหลายขนาดยาตั้งแต่ 30 45 60 และ 90 มิลลิกรัม รูปแบบการปลดปล่อยของด้วยา 30 และ 45 มิลลิกรัม/ขนาดยา สามารถแบ่งได้เป็น 3 เฟสคือ ช่วงเวลาปรับสมดุลก่อนการปลดปล่อย ช่วงการปลดปล่อยคงที่ และช่วงอัตราการปลดปล่อยลดลง ส่วนระดับยาที่ 60 และ 90 มิลลิกรัม/ขนาดยาพบเฉพาะช่วงเวลาปรับสมดุลก่อนการปลดปล่อย และช่วงของการปลดปล่อยคงที่ ดังนั้นสามารถสรุปได้จากกลไกการปลดปล่อยว่าการแพร่อาจเกี่ยวข้องในช่วงเวลาปรับสมดุลก่อนการปลดปล่อย และแรงขับดันในช่วงการปลดปล่อยคงที่อาจมาจากแรงพอง อะวิเซล®พีเอช 101 กับเอชพีซี-เอ็ม®0.5 เปอร์เซ็นต์ และแรงดันออสโมติกที่เกิดจากตัวยาดิลไทอะเซม ไฮโดรคลอไรด์ ซึ่งทำหน้าที่เป็นสารก่อออสโมติก



ภาควิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม.....ลายมือชื่อนิสิต.....สุรเชษฐ วัฒนา.....
สาขาวิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ปีการศึกษา.....2542.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

## 4076532233: MAJOR MANUFACTURING PHARMACY
KEY WORD: DILTIAZEM HYDROCHLORIDE/ ENCAPSULATING POLYMER/ PELLETS/ RELEASE MECHANISM/ SPHERICITY/ TENSILE STRENGTH/ TOUGHNESS
SURACHET WATTANA : DEVELOPMENT OF DILTIAZEM HYDROCHLORIDE CONTROLLED RELEASE PELLETS: EFFECT OF DRUG CONCENTRATIONS AND ENCAPSULATING POLYMERS ON KINETIC AND RELEASE. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. KAISRI UMPRYN, Ph.D. 206 pp. ISBN 974-332-901-3

The high dose (90 mg/150 mg) of diltiazem hydrochloride (DTZ HCl) pellets were prepared by extrusion-spheronization process. Core pellets which provided the most spherical shape containing DTZ HCl and Avicel® PH 101 60 : 40 percent w/w and using HPC-M® 0.5 percent by weight on dry substance as binder solution were selected. The other doses of DTZ HCl pellets were also prepared and found that rough surface pellets occurred in low dose (30 mg/150 mg), due to the shrinking property of high level of Avicel® PH 101. Triethyl citrate 20 percent based on weight of ethylcellulose polymer was used as plasticizer in coating film due to the results of optimum film strength, flexibility, toughness and good drug release characteristic with simple using in coating process.

For dissolution study, the drug pellets were coated with 7.5 percent w/w coating level and mixed with uncoated pellets as an initial dose at the ratio of 4:1 gave an insignificant release to Herbesser® 90 SR in medium as described by USP 23 and pH changed medium. The release mechanism was studied with various doses of DTZ HCl coated pellets range from 30, 45, 60 and 90 mg. The release profiles of 30 and 45 mg/doses can be divided into three phases as lag time, constant release and declining rate period. However, at 60 and 90 mg/dose, only lag time and constant release periods occurred. Thus, it can be concluded from the release mechanism that diffusion may be involved during lag time period and the driving force in constant release period probably comes from the swelling force of Avicel® PH 101 with 0.5 percent HPC-M® and osmotic pressure produced from DTZ HCl which acts as osmotic inducing agent.

ภาควิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม.....ลายมือชื่อนิสิต.....
สาขาวิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ปีการศึกษา.....2542.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

# ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere thanks and gratitude to my thesis advisor, Associate Professor Kaisri Umprayn, Ph.D. for his invaluable advice, guidance, attention, encouragement and understanding. His kindness and helpfulness are also really appreciated.

My special grateful thanks to Mr. Thawal Chuenkarndee, Managing Director of Siam Pharmaceutical Co., Ltd. for supplying the costly active ingredient in this study, DTZ HCl, and his granting for my scholarship.

I also would like to acknowledge the members of my thesis committee for spending their valuable time to suggest a good idea for my thesis.

The special appreciation is expressed to Chulalongkorn University for granting partial support to fulfill this study. A special thankfulness is also to my friends and all staffs members in the Department of Manufacturing Pharmacy for their assistance and great encouragement.

Above of all any things, I would like to express my infinite thanks and deepest gratitude to my parent and my kindred for their endless love, care, understanding, supporting and encouragement.

Eventually, I would like to express my thanks to all of those whose name have not been mentioned and have helped me to accomplish my dream thesis come true.

## CONTENTS

## LIST OF TABLES

## LIST OF TABLES (Cont.)

## LIST OF TABLES (Cont.)

## LIST OF TABLES (Cont.)

## LIST OF FIGURES

## LIST OF FIGURES (CONT.)

## LIST OF FIGURES (CONT.)

## LIST OF FIGURES (CONT.)

## LIST OF FIGURES (CONT.)

## LIST OF FIGURES (CONT.)

## LIST OF FIGURES (CONT.)

## LIST OF ABBREVIATIONS

| | |
|---|---|
| bar | $kg/cm^2$ |
| $^{\circ}C$ | degree celsius ( centrigrade) |
| cm | centimetre(s) |
| cps | centipoises |
| CO | castor oil |
| e.g. | exampli gratia,for example |
| et al. | Et alii, and others |
| DEP | diethyl phthalate |
| DTZ | diltazem |
| EC | ethylcellulose |
| Eqn | equation (s) |
| g | gram (s) |
| HCl | hydrochloric acid |
| HPC-M | hydroxypropylcellulose medium grade |
| hr | hour (s) |
| i.e. | id est, that is |
| kg | kilogram (s) |
| kj | kilojule (s) |
| Mpa | megapascal |
| mg | miligram (s) |
| min. | minute (s) |
| ml | mililitre (s) |
| mm | milimetre (s) |
| $mm^2$ | square milimetre (s) |

## LIST OF ABBREVIATIONS (Cont.)

| | |
|---|---|
| No. | number |
| nm | nanometre (s) |
| PEG | polyethylene glycol |
| pH | the negative logarithm of hydrogen ion concentration |
| q.s. | make to volume |
| $r^2$ | coefficient of determination |
| rpm | revolution per minute |
| SD | standard deviation |
| SEM | scanning electron microscope |
| TEC | triethyl citrate |
| USP | The United State Pharmacopoeia |
| UV | ultraviolet |
| w/v | weight by volume |
| w/w | weight by weight |
| µg | microgram (s) |
| µl | microlitre (s) |
| µm | micrometre (s), micron (s) |
| SR | sustained release |
| % | percentage |
| ° | degree |