

อิทธิพลของกรรมวิธีในการกระจายตัวยาในสาร เพิ่มปริมาณชนิดต่าง ๆ

ต่ออัตราการละลายของยาไดอะซีแพมแคปซูล



นายพนพล เหลืองภิรมย์

วิทยานิพนธ์นี้ เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาคำหลักสูตรปริญา เกษัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชา เกษัชอุตสาหกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2529

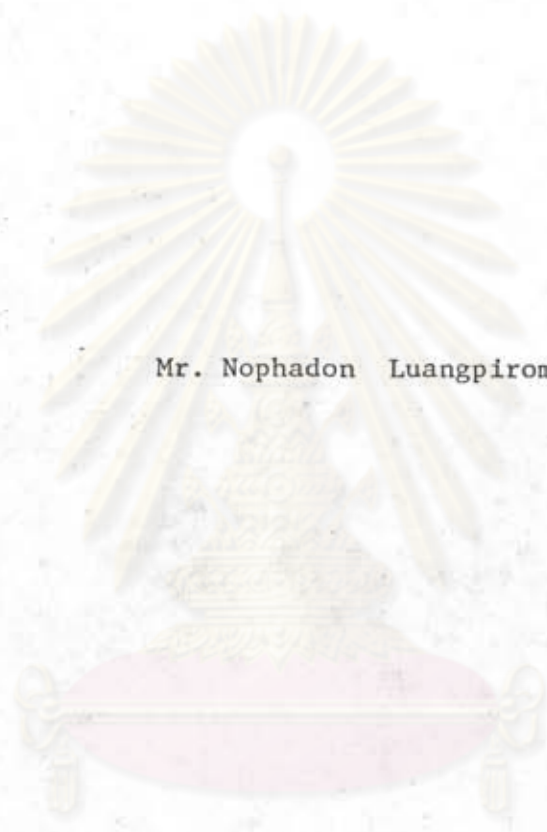
ISBN 974-567-162-2

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

011810

I158b4984.

INFLUENCE OF DISPERSION METHODS IN VARIOUS DILUENTS
ON DISSOLUTION RATE OF DIAZEPAM CAPSULES



Mr. Nophadon Luangpirom

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy
Department of Manufacturing Pharmacy

Graduate School

Chulalongkorn University

1986

Thesis Title Influence of Dispersion Methods in Various Diluents
 on Dissolution Rate of Diazepam Capsules
By Mr. Nophadon Luangpirom
Department Manufacturing Pharmacy
Thesis Advisor Assistant Professor Garnpimol Chongsathien,
Thesis Co-Advisor Associate Professor Sunibhond Pummangura, Ph.D.



Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in
partial fulfillment of the requirements for the Master's degree

Thavorn Vajrabhaya
..... Dean of Graduate School
(Professor Thavorn Vajrabhaya, Ph.D.)

Thesis Committee

Pisidhi Sudhi-Aromna Chairman
(Professor Captain Pisidhi Sudhi-Aromna RTN.)
Ubolthip Nimmannit Member
(Assistant Professor Ubolthip Nimmannit, Ph.D.)
P. Kulvanich Member
(Assistant Professor Poj Kulvanich)
Sunibhond Pummangura Member
(Associate Professor Sunibhond Pummangura, Ph.D.)
Garnpimol Chongsathien Member
(Assistant Professor Garnpimol Chongsathien, Ph.D.)

หัวข้อวิทยานิพนธ์ อิทธิพลของกรรมวิธีในการกระจายตัวยาในสาร เพิ่มปริมาณชนิดต่าง ๆ
ต่ออัตราการละลายของยาไดโอะซีแอมแคปซูล

ชื่อนิสิต นายนพดล เหลืองภิรมย์

อาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.กาญจน์พิมล จงเสถียร

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม รองศาสตราจารย์ ดร.สุนิพนธ์ ภูมิบางกูร

ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม

ปีการศึกษา 2529



บทคัดย่อ

การกระจายตัวยาโดยวิธีการผสมรวมตากับสาร เพิ่มปริมาณ (Simple blending method) โดยวิธีการดูดซับด้วยยานสาร เพิ่มปริมาณ (Solvent deposition method) และโดยวิธีการบดตัวยากับสาร เพิ่มปริมาณ (Mechanical deposition method) ได้นำมาใช้ในการจุดประสงค์ในการเพิ่มการละลาย (Dissolution) ของยาไดโอะซีแอม จากไดโอะซีแอมแคปซูล ในระบบที่ตัวยากระจายอยู่ในสาร เพิ่มปริมาณ ตัวยาจะกระจายในสาร เพิ่มปริมาณในอัตราส่วนต่าง ๆ กัน สารเพิ่มปริมาณที่ใช้ ได้แก่ แมนนิทอล (Mannitol), ซูโครส (Sucrose), ไดเบสิกแคลเซียมฟอสเฟต (Dibasic calcium phosphate) และ ไมโครคริสตัลลีน เซลลูโลส (Microcrystalline cellulose) จากการศึกษาพบว่า ระบบที่ให้อัตราการละลายสูงสุด คือ ระบบที่ตัวยาถูกกระจายตัวโดยวิธีการบดตัวยากับสาร เพิ่มปริมาณ รองลงมาคือระบบที่ตัวยาถูกกระจายตัวโดยวิธีดูดซับด้วยยานสาร เพิ่มปริมาณ และโดยวิธีการผสมรวมตากับสาร เพิ่มปริมาณ ข้อมูลจาก X-Ray diffraction แสดงให้เห็นการเกิดรูปผลึกอสัณฐาน (amorphous form) ของไดโอะซีแอมภายหลังการบดกับสาร เพิ่มปริมาณด้วยโกร่งไฟฟ้า (ball mill) ในระยะเวลาหนึ่ง การเพิ่มอัตราการละลายของตัวยาไดโอะซีแอมขึ้นอยู่กับความสมบูรณ์ของการเกิดรูปผลึกอสัณฐานของไดโอะซีแอม และ/หรือ ความสามารถในการละลาย (solubilities) ของสารเพิ่มปริมาณ สารเพิ่มปริมาณที่ใช้ในการทดลองนี้มีผลทำให้อัตราการละลายของตัวยาแตกต่างกันอย่างชัดเจน การกระจายตัวยาโดยวิธีการบดตัวยากับสาร เพิ่มปริมาณชนิดและจำนวนที่เหมาะสม จะทำให้การละลายของไดโอะซีแอมจากไดโอะซีแอมแคปซูลสูงสุดได้

Thesis Title Influence of Dispersion Methods in Various Diluents
 on Dissolution Rate of Diazepam Capsules

By Mr. Nophadon Luangpirom

Thesis Advisor Assistant Professor Garnpimol Chongsathien, Ph.D.

Thesis Co-Adisor Associate Professor Sunibhond Pummagura, Ph.D.

Department Manufacturing Pharmacy

Academic Year 1986



ABSTRACT

Simple blending, solvent deposition and mechanical deposition methods were aimed to increase the dissolution of diazepam from diazepam capsules. Dispersed systems containing various ratios of drug : diluent were prepared using mannitol, sucrose, dibasic calcium phosphate or microcrystalline cellulose as diluent. Dissolution studies showed that systems prepared by mechanical deposition method exhibited the highest dissolution, followed by solvent deposition and simple blending methods. X-ray diffraction pattern revealed that amorphisation of diazepam was found after ball-milling for a certain time. A greater amount of diluent increased a higher dissolution rate due to completeness of drug amorphisation and/or solubility of diluent. The diluents employed caused a significant difference in the dissolution profiles. Mechanical deposition method with a proper type and amount of diluent seemed to offer maximum dissolution of diazepam from capsules.



ACKNOWLEDGEMENTS

I wish to express my sincere gratitude to Assistant Professor Dr. Garnpimol Chongsathien, for her helpful advice, guidance and encouragement throughout this study. I also wish to express my gratitude to Associate Professor Dr. Sunibhond Pummagura, for his suggestions and comments.

I would like to express my appreciation to Associate Professor Vanee Krisanamis, Head of the Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University, for her help and provide me with the facilities to conduct this study.

I also would like to express my appreciation to Associate Professor Sompol Prakongpan, Head of the Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Science, Mahidol University and Assistant Professor Wasant Pongsapich, Head of the Department of Geology, Faculty of Science, Chulalongkorn University for their support in providing laboratory facilities.

A special acknowledgements is extended to Mr. Prasert Kielpimpa for his kind assistance.

Finally, I gratefully acknowledge the help and encouragement received from scores of individuals, to numerous to mention by name.

CONTENTS



	PAGE
THAI ABSTRACT	iv
ENGLISH ABSTRACT	v
ACKNOWLEDGEMENTS	vi
LIST OF TABLES	viii
LIST OF FIGURES	xii
CHAPTER	
I INTRODUCTION	1
II MATERIALS AND METHODS	39
III RESULTS	57
IV DISCUSSION AND CONCLUSIONS	126
REFERENCES	146
APPENDIX	156
VITA	189

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

Table		Page
1.	Example of Solubilizing Progroups for Drug, D-X	3
2.	1:20 Simple Blend of Diazepam (unmilled)	
	Formula	46
3.	1:20 Simple Blend of Milled Diazepam	
	Formula	46
4.	1:20 Ball Milled Formula	47
5.	1:20 Solvent Deposition Formula	47
6.	1:10 Simple Blend of Diazepam (unmilled)	
	Formula	48
7.	1:10 Simple Blend of Milled Diazepam	
	Formula	48
8.	1:10 Ball Milled Formula	49
9.	1:10 Solvent Deposition Formula	49
10.	1:5 Simple Blend of Diazepam (unmilled)	
	Formula	50
11.	1:5 Simple Blend of Milled Diazepam Formula	50
12.	1:5 Ball Milled Formula	51
13.	1:5 Solvent Deposition Formula	51
14.	The Absorbance of Standard Solution of Diazepam in 0.1 N HCl at wavelength 242 nm.	55
15.	The Specific Surface Area of Four Diluents; Mannitol, Sucrose, Dibasic calcium phosphate (Ca HPO ₄) and Microcrystalline Cellulose (Avicel)	100

Table	Page
16. True Density of Dibasic Calcium Phosphate	101
17. Average Weight of Diazepam Capsules	102
18. Disintegration Time of Diazepam Capsules	103
19. Percent Labeled Amount of Diazepam Capsules	104
20. Dissolution Rate of Diazepam Capsules Formula 0	162
21. Dissolution Rate of Diazepam Capsules Formula 1, 2	163
22. Dissolution Rate of Diazepam Capsules Formula 3, 4	164
23. Dissolution Rate of Diazepam Capsules Formula 5, 6	165
24. Dissolution Rate of Diazepam Capsules Formula 7, 8	166
25. Dissolution Rate of Diazepam Capsules Formula 9, 10	167
26. Dissolution Rate of Diazepam Capsules Formula 11, 12	168
27. Dissolution Rate of Diazepam Capsules Formula 13, 14	169
28. Dissolution Rate of Diazepam Capsules Formula 15, 16	170
29. Dissolution Rate of Diazepam Capsules Formula 17, 18	171
30. Dissolution Rate of Diazepam Capsules Formula 19, 20	172

Table	Page
31. Dissolution Rate of Diazepam Capsules Formula 21, 22	173
32. Dissolution Rate of Diazepam Capsules Formula 23, 24	174
33. Dissolution Rate of Diazepam Capsules Formula 25, 26	175
34. Dissolution Rate of Diazepam Capsules Formula 27, 28	176
35. Dissolution Rate of Diazepam Capsules Formula 29, 30	177
36. Dissolution Rate of Diazepam Capsules Formula 31, 32	178
37. Dissolution Rate of Diazepam Capsules Formula 33, 34	179
38. Dissolution Rate of Diazepam Capsules Formula 35, 36	180
39. Dissolution Rate of Diazepam Capsules Formula 37, 38	181
40. Dissolution Rate of Diazepam Capsules Formula 39, 40	182
41. Dissolution Rate of Diazepam Capsules Formula 41, 42	183
42. Dissolution Rate of Diazepam Capsules Formula 43, 44	184
43. Dissolution Rate of Diazepam Capsules Formula 45, 46	185

Table	Page
44. Dissolution Rate of Diazepam Capsules Formula 47, 48	186
45. Dissolution Time at 85 Percent of the Labeled Amount of Diazepam Capsules (t85%)	187
46. Approximately Time Required for Milling Diazepam-Diluent Mixtures Appears to Indicate The Amorphous Nature of Diazepam	188



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

Figure	Page
1. Solubility-pH Profile For an Acid	6
2. Solubility-pH Profile For The Case in Which Both Acid and Salt have Equal Solubilities	6
3. Rate of Dissolution of Tablet Containing Allopurinol, 1- ethoxyethyl-4-allopurinylether and 2- tetrahydropyran-4-allopurinylether	12
4. The Calibration Concentration-Absorbance Curve of the Diazepam in 0.1 N HCl at Wavelength 242 nm.	56
5. X-Ray Diffraction Patterns of Diampam Crystals, 10 Hour Milled Diazepam, 20 Hour Milled Diazepam	58
6. X-Ray Diffraction Patterns of Mannitol and Sucrose.....	59
7. X-Ray Diffraction Patterns of Dibasic Calcium Phosphate and Microcrystalline Cellulose	60
8. X-Ray Diffraction Patterns of The Mixtures of Diazepam in Mannitol at the Ratio of 1:20 Prepared By Simple Blending Method and Solvent Deposition Method	61
9. X-Ray Diffraction Patterns of The Mixtures of Diazepam in Mannitol at The Ratio of 1:20 Prepared By Ball-Milling Method, Mill for 10 Hours, 20 Hours	63
10. X-Ray Diffraction Patterns of The Mixtures of Diazepam in Mannitol at The Ratio of 1:10 Prepared By Simple Blending Method and Solvent Deposition Method	64

Figure	Page
11. X-Ray Diffraction Patterns of The Mixtures of Diazepam in Mannitol at The Ratio of 1:10 Prepared By Ball-Milling Method, Mill for 10 Hours, 20 Hours, 30 Hours	66
12. X-Ray Diffraction Patterns of The Mixtures of Diazepam in Mannitol at The Ratio of 1:5 Prepared By Simple Blending Method and Solvent Deposition Method	68
13. X-Ray Diffraction Patterns of The Mixtures of Diazepam in Mannitol at The Ratio of 1:5 Prepared By Ball-Milling Method, Mill for 20 Hours, 40 Hours, 60 Hours	70
14. X-Ray Diffraction Patterns of The Mixtures of Diazepam in Sucrose at The Ratio of 1:20 Prepared By Simple Blending Method and Solvent Deposition Method	71
15. X-Ray Diffraction Patterns of The Mixtures of Diazepam in Sucrose at The Ratio of 1:20 Prepared By Ball-Milling Method,, Mill for 10 Hours, 20 Hours	73
16. X-Ray Diffraction Patterns of The Mixtures of Diazepam in Sucrose at The Ratio of 1:10 Prepared By Simple Blending Method and Solvent Deposition Method.....	74

Figure	Page
17. X-Ray Diffraction Patterns of The Mixtures of Diazepam in Sucrose at The Ratio of 1:10 Prepared By Ball-Milling Method, Mill for 10 Hours, 20 Hours, 30 Hours	76
18. X-Ray Diffraction Patterns of The Mixtures of Diazepam in Sucrose at The Ratio of 1:5 Prepared By Simple Blending Method and Solvent Deposition Method	77
19. X-Ray Diffraction Patterns of The Mixtures of Diazepam in Sucrose at The Ratio of 1:5 Prepared By Ball-Milling Method, Mill for 20 Hours, 40 Hours, 60 Hours	79
20. X-Ray Diffraction Patterns of The Mixtures of Diazepam in Dibasic Calcium Phosphate at The Ratio of 1:20 Prepared By Simple Blending Method and Solvent Deposition Method	81
21. X-Ray Diffraction Patterns of The Mixtures of Diazepam in Dibasic Calcium Phosphate at The Ratio of 1:20 Prepared By Ball-Milling Method, Mill For 10 Hours, 15 Hours.	82
22. X-Ray Diffraction Patterns of The Mixtures of Diazepam in Dibasic Calcium Phosphate at The Ratio of 1:10 Prepared By Simple Blending Method and Solvent Deposition Method	84

Figure	Page
23. X-Ray Diffraction Patterns of The Mixtures of Diazepam in Dibasic Calcium Phosphate at The Ratio of 1:10 Prepared By Ball-Milling Method, Mill For 10 Hours, 20 Hours, 30 Hours	86
24. X-Ray Diffraction Patterns of The Mixtures of Diazepam in Dibasic Calcium Phosphate at The Ratio of 1:5 Prepared By Simple Blending Method and Solvent Deposition Method	87
25. X-Ray Diffraction Patterns of The Mixtures of Diazepam in Dibasic Calcium Phosphate at The Ratio of 1:5 Prepared By Ball-Milling Method, Mill For 20 Hours, 40 Hours, 60 Hours	89
26. X-Ray Diffraction Patterns of the Mixtures of Diazepam in Microcrystalline Cellulose at The Ratio of 1:20 Prepared By Simple Blending Method and Solvent Deposition Method	90
27. X-Ray Diffraction Patterns of The Mixtures of Diazepam in Microcrystalline Cellulose at The Ratio of 1:20 Prepared By Ball-Milling Method, Mill For 10 Hours, 20 Hours	92
28. X-Ray Diffraction Patterns of The Mixtures of Diazepam in Microcrystalline Cellulose at The Ratio of 1:10 Prepared By Simple Blending Method and Solvent Deposition Method	93

Figure	Page
29. X-Ray Diffraction Patterns of The Mixtures of Diazepam in Microcrystalline Cellulose at The Ratio of 1:10 Prepared By Ball-Milling Method, Mill for 10 Hours, 20 Hours, 30 Hours ,.....	95
30. X-Ray Diffraction Patterns of The Mixtures of Diazepam in Microcrystalline Cellulose at The Ratio of 1:5 Prepared By Simple Blending Method and Solvent Deposition Method	97
31. X-Ray Diffraction Patterns of The Mixtures of Diazepam in Microcrystalline Cellulose at The Ratio of 1:5 Prepared By Ball-Milling Method, Mill for 20 Hours, 40 Hours, 60 Hours	98
32. Dissolution Profiles of Diazepam Capsules, Formula 0, 1, 5, 9, 13	101
33. Dissolution Profiles of Diazepam Capsules, Formula 0, 17, 21, 25, 29	103
34. Dissolution Profiles of Diazepam Capsules, Formula 0, 33, 37, 41, 45	105
35. Dissolution Profiles of Diazepam Capsules, Formula 0, 2, 6, 10, 14	107
36. Dissolution Profiles of Diazepam Capsules, Formula 0, 18, 22, 26, 30	108
37. Dissolution Profiles of Diazepam Capsules, Formula 0, 34, 38, 42, 46	110
38. Dissolution Profiles of Diazepam Capsules, Formula 0, 3, 7, 11, 15	112

Figure	Page
39. Dissolution Profiles of Diazepam Capsules Formula 0, 19, 23, 27, 31	113
40. Dissolution Profiles of Diazepam Capsules Formula 0, 35, 39, 43, 47	115
41. Dissolution Profiles of Diazepam Capsules Formula 0, 4, 8, 12, 16	117
42. Dissolution Profiles of Diazepam Capsules Formula 0, 20, 24, 28, 32	119
43. Dissolution Profiles of Diazepam Capsules Formula 0, 36, 40, 44, 48	120
44. Diagrammatic Representation of The Mechanism of Milling Equilibrium	138
45. Theoretical Diagram Illustrating the Three phases of Fine Dry Grinding	139

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย