

การพัฒนาสาย 17 เบตา-เอสตราไดออลและนอร์เททรินโดรนโดยใช้ครีเอทพอลิเมอร์
เป็นสารควบคุมการปลดปล่อย

นางสาวชุติมา วีรนิขพงศ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรดุษฎีบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2549

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**DEVELOPMENT OF 17 β -ESTRADIOL AND NORETHINDRONE
IMPLANTS USING ACRYLATE POLYMERS AS RELEASE
CONTROLLING AGENT**

Miss Chutima Wiranidchamong

**A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Doctor of Philosophy Program in Pharmaceutics**

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic year 2006

Copyright of Chulalongkorn University

491226

Thesis Title DEVELOPMENT OF 17 β -ESTRADIOL AND NORETHINDRONE
IMPLANTS USING ACRYLATE POLYMERS AS RELEASE
CONTROLLING AGENT
By Miss Chutima Wiranidchapong
Filed of study Pharmaceutics
Thesis Advisor Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.
Thesis Co-advisor Professor Ian G. Tucker, Ph.D.

Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University in
Partial Fulfillment of the Requirements for the Doctoral Degree

..... *Pornpen Pramyothin* Dean of the Faculty of
(Associate Professor Pornpen Pramyothin, Ph.D.) Pharmaceutical Sciences

THESIS COMMITTEE

..... *Uthai Suvanakoot* Chairman
(Associate Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.)

..... *P. Kulvanich* Thesis Advisor
(Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

..... *N. Vardhanabhuti* Member
(Assistant Professor Nontima Vardhanabhuti, Ph.D.)

..... *Narueporn Sutanthavibul* Member
(Narueporn Sutanthavibul, Ph.D.)

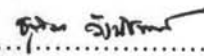
..... *Sontaya Limmatvapirat* Member
(Associate Professor Sontaya Limmatvapirat, Ph.D.)

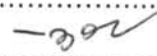
ชุตินา วีรินชพงศ์ : การพัฒนาข่าฝิ่ง 17 เบตา-เอสตราไดโอดและนอร์เอทรีน โครนโดยใช้
อครีลพอลิเมอร์เป็นสารควบคุมการปลดปล่อย. (DEVELOPMENT OF 17 β -ESTRADIOL
AND NORETHINDRONE IMPLANTS USING ACRYLATE POLYMERS AS RELEASE
CONTROLLING AGENT) อ. ที่ปรึกษา: รศ.ดร.พจน์ กุลวานิช, อ. ที่ปรึกษาร่วม: PROF. IAN
G. TUCKER, Ph.D., 107 หน้า.

ข่าฝิ่งที่ผลิตจากของแข็งกระจายตัวของเอสตราไดโอดในยูคราจิต อาร์เอส สัดส่วน 1 และ 2 เปอร์เซ็นต์โดย
น้ำหนัก และข่าฝิ่งจีโอเมทริกซ์ที่ชั้นแกนกลางผลิตจากของแข็งกระจายตัวของเอสตราไดโอดในยูคราจิต อาร์เอส สัดส่วน
10, 20, และ 30 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก ซึ่งมียูคราจิต อาร์ เอส เป็นชั้นกึ่งขวาง เตรียมขึ้นด้วยเทคนิคการตอกตรงและเพิ่ม
การยึดเกาะของอนุภาคด้วยไอระเหยของไดคลอโรมีเทน เทคนิคนี้นำไปใช้เตรียมข่าฝิ่ง ลักษณะเดียวกันแต่มีชั้นแกนกลาง
เป็นนอร์เอทรีนโครนกระจายตัวในยูคราจิต อาร์แอล หรือ ยูคราจิต อาร์ เอส สัดส่วน 30, 40, และ 50 เปอร์เซ็นต์โดย
น้ำหนัก และมียูคราจิต อาร์ แอล หรือ ยูคราจิต อาร์ เอส เป็นชั้นกึ่งขวาง หรือไม่มีชั้นกึ่งขวาง จากการศึกษาการปลดปล่อย
ข่าฝิ่งนอกร่างกายพบว่า การปลดปล่อยเอสตราไดโอดออกจากข่าฝิ่งจีโอเมทริกซ์ที่ชั้นแกนกลางเป็นเอสตราไดโอด
กระจายตัวในยูคราจิต อาร์เอส สัดส่วน 10, 20, และ 30 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักมีลักษณะเหมือนกัน ทำนองเดียวกันกับ
ลักษณะที่เหมือนกันของการปลดปล่อยนอร์เอทรีนโครนออกจากข่าฝิ่งจีโอเมทริกซ์ที่ชั้นแกนกลางเป็นนอร์เอทรีนโครน
กระจายตัวในยูคราจิต อาร์ เอส สัดส่วน 30, 40, และ 50 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก พบว่าการปลดปล่อยนอร์เอทรีนโครนออก
จากข่าฝิ่งที่ชั้นแกนกลางเป็นนอร์เอทรีนโครนกระจายตัวในยูคราจิต อาร์เอส สัดส่วน 30 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก และมี
ยูคราจิต อาร์แอล หรือ ยูคราจิต อาร์เอส เป็นชั้นกึ่งขวาง หรือไม่มีชั้นกึ่งขวาง มีลักษณะเหมือนกัน รวมทั้งพบว่า 60
เปอร์เซ็นต์ของการปลดปล่อยข่าฝิ่งเหล่านี้สามารถอธิบายด้วยจลนศาสตร์อันดับศูนย์ ระบบจีโอเมทริกซ์จึงไม่ใช่
ปัจจัยหลักที่ส่งผลต่ออัตรา และ จลนศาสตร์ของการปลดปล่อยเอสตราไดโอดและนอร์เอทรีนโครนออกจากข่าฝิ่ง สำหรับ
ข่าฝิ่งที่ผลิตจากของแข็งกระจายตัวของเอสตราไดโอดในยูคราจิต อาร์เอส สัดส่วน 1 และ 2 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักมีการ
ปลดปล่อยข่าฝิ่งเบนไปจากจลนศาสตร์อันดับศูนย์ เนื่องจากเอสตราไดโอดอยู่ในรูปอสัณฐานในของแข็งกระจายตัวที่มี
เอสตราไดโอดสัดส่วน 1 และ 2 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก และอยู่ในรูปผลึกเมื่อสัดส่วนเพิ่มขึ้นเป็น 10, 20, และ 30
เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก ทำให้อัตราการละลายของเอสตราไดโอดไม่ใช่ปัจจัยหลักในการควบคุมการปลดปล่อยข่าฝิ่งออก
จากข่าฝิ่งที่ผลิตจากของแข็งกระจายตัวที่มีเอสตราไดโอดสัดส่วน 1 และ 2 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก แต่เป็นปัจจัยหลักสำหรับ
ข่าฝิ่งที่ผลิตจากของแข็งกระจายตัวที่มีเอสตราไดโอดสัดส่วน 10, 20, และ 30 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก จากการประเมินความ
เข้ากันได้ของเอสตราไดโอดและยูคราจิต อาร์เอส ด้วยการวิเคราะห์ทางความร้อน พบว่าจุดหลอมเหลวที่ลดลงของ
เอสตราไดโอดในของแข็งกระจายตัวสามารถอธิบายด้วยทฤษฎีของฟลอรี-ฮักกิน และอุณหภูมิกลาสรานซ์ชันของ
ของแข็งกระจายตัวสามารถอธิบายด้วยหลักการของสมการกอร์คอน-เทลเลอร์

สาขาวิชา เกษษกรรม

ปีการศึกษา 2006

ลายมือชื่อนิสิต..... 

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... 

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4576955533 : MAJOR PHARMACEUTICS

KEY WORD: ESTRADIOL / ACRYLATE POLYMER / GEOMATRIX /
MISCIBILITY / GORDON-TAYLOR

CHUTIMA WIRANIDCHAPONG: DEVELOPMENT OF
17 β -ESTRADIOL AND NORETHINDRONE IMPLANTS USING
ACRYLATE POLYMERS AS RELEASE CONTROLLING AGENT.
THESIS ADVISOR: ASSOC. PROF. POJ KULVANICH, Ph.D.
THESIS COADVISOR: PROF. IAN G. TUCKER, Ph.D. 107 pp.

Ordinary matrix implants containing 1 or 2 % w/w 17 β -estradiol (E₂) in Eudragit® RS (ERS) and multi-layered matrix (Geomatrix®) implants containing 10, 20 or 30 % w/w E₂ in ERS in cores and with ERS as barriers were prepared by direct compression and then treated with dichloromethane vapor. Similarly, three other sets of implants were prepared with 30, 40 or 50 % w/w norethindrone (NET) in Eudragit® RL (ERL) or ERS in cores and ERL or ERS as barriers or without barriers. In vitro release studies of E₂ or NET implants were carried out in 3.5 % w/v benzalkonium chloride in phosphate buffer pH 7.4 under sink conditions using a horizontal shake-bottle method (at 37°C, 120 rpm) with the mass released of E₂ and NET being quantified by validated HPLC assays. Release profiles of Geomatrix® implants containing 10, 20, and 30 % w/w of E₂ when using ERS both in the active cores and the barrier layers were similar. In the same way, the similar release profiles of Geomatrix® implants containing 30, 40, and 50 % w/w of NET when using ERS in either the active cores or the barriers were observed. An increase in percent amount of drug in polymeric core which corresponded to an increase in the porosity upon drug depletion and a reduction in the tortuosity had no influence on drug release profile. Moreover, release profiles of implants with 30 % w/w NET in ERS in cores and ERL or ERS in barriers or without barriers were similar. Therefore, Geomatrix® design did not act as an important factor in controlling the E₂ and NET released. First 60 % of E₂ released from implants containing 10, 20, or 30 % w/w E₂ in solid dispersions apparently followed the zero-order kinetics while that of implants containing 1 or 2 % w/w E₂ in solid dispersions deviated from the zero-order kinetics. Furthermore, E₂ daily release rates of implants containing 1 or 2 % w/w E₂ in solid dispersions drastically decreased whereas those of implants containing 10-30 % w/w E₂ in solid dispersions were constant during 1-5 days. The examination by polarized light microscope and X-ray powder diffraction revealed amorphous E₂ in solid dispersions containing E₂ at 1 and 2 % w/w and crystalline E₂ in solid dispersions containing E₂ at 10, 20, and 30 % w/w. Thus, E₂ dissolution rate played the dominating factor in controlling drug release and provided the zero-order kinetics in implants containing 10, 20, or 30 % w/w E₂ in solid dispersions. For implants containing 1 and 2 % w/w E₂ in solid dispersions, E₂ dissolution rate did not perform the dominating factor in controlling drug release and drug release deviated from the zero-order model. From thermal analysis, thermograms of E₂ in ERS solid dispersions at concentration range of 0-100 % w/w manifested melting point depression and single T_g point as a function of composition, which could be explained by the Flory-Huggins theory and the principle of Gordon-Taylor equation, respectively. This supported the miscibility of E₂ and ERS.

Field of study Pharmaceutics

Academic year 2006

Student's signature.....*Chutima Wiranidchapong*.....

Advisor's signature.....*Poj Kulvanich*.....

Co-advisor's signature.....-.....

ACKNOWLEDGEMENTS

I wish to express my gratitude to Assoc. Prof. Poj Kulvanich for his guidance, patience, kindness, and support throughout my study. My appreciation is also extended to his assistance in providing me opportunities to do the research at School of Pharmacy, University of Otago, New Zealand and to attend the 3rd Pharmaceutical Sciences World Congress in Netherlands.

I would like to express my gratitude to Prof. Ian G. Tucker for his intensive guidance and discussion, patience, practical training in oral presentation and scientific writing, and introducing Prism[®] software.

Special thanks are given to Prof. Thomas Rades for his valuable guidance and discussion, generous support and friendship towards work and daily life during working at School of Pharmacy, University of Otago.

I would like to thank Assoc. Prof. Uthai Suvanakoot, Dr. Narueporn Sutanthavibul, Assist. Prof. Nontima Vardhanabhuti, and Assoc. Prof. Sontaya Limmatvapirat for serving on my dissertation committee and for their constructive suggestions on my work.

My thanks are extended to Dr. Dorothy Saville, Dr. Hu Zhang for their generous support and assistance during working at School of Pharmacy, University of Otago and Assoc. Prof. Rutt Sutthisri for his guidance and correction in scientific writing.

This work would have been impossible without the financial support from the Ministry of Education, Thai Government. I especially thank Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University for providing me the scholarship throughout this study. Acknowledgements are also given to the Thailand Research Fund-Master Research Grant for partial financial support.

My deepest appreciation is given to Dr. Warisada Sila-on for her guidance and support for HPLC analysis, Assist. Prof. Prasert Akkaramongkolporn for his guidance and support for the experiments during working at Department of Industrial Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University and Norman Chieng for his practical training in MTDSC analysis and friendship.

Finally, I am grateful to my colleagues and fellow graduate students for their friendship and cooperation. A special word of gratitude is due to my mother and older brother for their support and encouragement.

CONTENTS

	PAGE
ABSTRACT [THAI].....	iv
ABSTRACT [ENGLISH].....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	viii
LIST OF FIGURES.....	ix
LIST OF ABBREVIATIONS.....	xi
CHAPTER I INTRODUCTION.....	1
CHAPTER II LITERATURE REVIEW.....	4
Implantable controlled-release drug delivery systems.....	4
Development of matrix system with constant release rate.....	13
Determination of miscibility of blend components by thermal analysis.....	19
CHAPTER III RELEASE OF 17 β -ESTRADIOL AND NORETHINDRONE FROM GEOMATRIX [®] IMPLANTS USING ACRYLATE POLYMERS AS RELEASE CONTROLLING AGENTS.....	29
Introduction.....	29
Materials and methods.....	31
Results and discussion.....	36
Conclusions.....	47
CHAPTER IV IMPORTANCE OF THE SOLID STATE OF 17 β -ESTRADIOL ON ITS RELEASE CHARACTERISTIC FROM IMPLANT USING EUDRAGIT [®] RS AS A RELEASE CONTROLLING AGENT.....	48
Introduction.....	48
Materials and methods.....	50
Results and discussion.....	52
Conclusions.....	63

CHAPTER V MISCIBILITY AND SPECIFIC INTERACTION BETWEEN 17 β -ESTRADIOL AND EUDRAGIT [®] RS SOLID DISPERSION DETERMINED BY MTDSC AND FTIR.....	64
Introduction.....	64
Materials and methods.....	67
Results and discussion.....	70
Conclusions.....	82
CHAPTER VI -CONCLUSIONS.....	83
REFERENCES.....	86
APPENDICES.....	92
VITA.....	107

LIST OF TABLES

TABLE	PAGE
3.1 Formulations of Geomatrix [®] implants and matrix implant with various weight percents of drug in polymer used in the cores and various types of polymers used in the components.....	34
3.2 f_2 values as a function of weight percent of E ₂ in ERS used in the core of Geomatrix [®] implant obtained from in vitro release study.....	40
3.3 f_2 values as a function of weight percent of NET in ERS used in the core of Geomatrix [®] implant obtained from in vitro release study.....	40
3.4 f_2 values as a function of barrier type of Geomatrix [®] implant obtained from in vitro release study.....	43
3.5 Release rate and R ² obtained from fitting approximate 60 % of drug released with the zero-order, the first-order, and the Higuchi models.....	46
4.1 R ² obtained from fitting approximate 60 % of E ₂ released with the zero-order, the first-order, and the Higuchi models.....	54
5.1 Glass transition temperatures (T _g), melting points (T _{mb}), and heat of fusions (Δh) of E ₂ in ERS solid dispersions at concentration range of 0-100 % w/w obtained from reverse heat flow of MTDSC scanning with the heating program I.....	74

LIST OF FIGURES

FIGURE	PAGE
2.1 Schematic illustration of the Alzet osmotic minipump system (Alza Corporation, Palo Alto, California).....	10
2.2 Schematic illustration of the implantable infusion pump (Infusade, Metal Bellows Corporation, Sharon, Massachusetts).....	11
2.3 Diagram of an inwardly-releasing hemisphere.....	14
2.4 Diagram of a perforated matrix in a cylindrical shape.....	16
2.5 Geomatrix [®] technology.....	18
3.1 Punch and die assembly used in production of implant with 2 mm in diameter.....	35
3.2 Photo-images of Geomatrix [®] implants using ERS as a release controlling agent.....	37
3.3 E ₂ release profiles obtained from Geomatrix [®] implants containing various weight percents of E ₂ in ERS used in the cores.....	39
3.4 E ₂ daily release rate of Geomatrix [®] implants containing various weight percents of E ₂ in ERS used in the cores.....	39
3.5 NET release profiles obtained from Geomatrix [®] implants containing various weight percents of NET in ERS used in the cores.....	41
3.6 NET daily release rate of Geomatrix [®] implants containing various weight percents of NET in ERS used in the cores.....	41
3.7 NET release profiles obtained from Geomatrix [®] implants containing various types of polymers used in the components.....	43
4.1 E ₂ release profiles (a) and E ₂ daily release rates (b) from implants containing 1 and 2 % w/w E ₂ in ERS solid dispersion.....	53
4.2 Photomicrographs obtained from polarized light microscope.....	56
4.3 X-ray powder diffraction patterns of solid dispersions containing E ₂ at different weight percent.....	58
4.4 DSC curve of E ₂	59
4.5 TGA curve of E ₂	59
4.6 T _g behavior of E ₂ in ERS solid dispersions at concentration range of 0-100 % w/w obtained from MTDSC.....	61
4.7 The melting point depression of E ₂ in ERS solid dispersions at concentration range of 0-100 % w/w obtained from MTDSC scanning with the heating program I.....	62
5.1 Chemical structure of E ₂ (A) and ERS (B).....	69
5.2 XRPD of E ₂ treated with different heat treatments.....	72
5.3 Fit of Nishi-Wang equation to experimental data.....	76
5.4 Residuals analysis corresponding to the fit of Nishi-Wang equation to experimental data.....	76
5.5 T _g versus weight fraction of ERS curves.....	77
5.6 Residuals analysis corresponding to the fit of Gordon-Taylor equation to experimental data.....	78
5.7 Residuals analysis corresponding to the fit of Kwei equation to experimental data.....	78

FIGURE	PAGE
5.8 FTIR spectra of E ₂ in ERS solid dispersions at concentration range of 0-100 % w/w recorded at room temperature.....	80
5.9 FTIR spectra of E ₂ in ERS solid dispersions at concentration range of 0-100 % w/w heated from 25-175 °C at 5 °C/min and recorded at room temperature.....	81

LIST OF ABBREVIATIONS

A	=	amount of drug loading
a_i	=	internal radius
a_o	=	external radius
AIC	=	Akaike Information Criterion
ANOVA	=	analysis of variance
B	=	interaction energy density
BAC	=	benzalkonium
°C	=	degree celsius
C_0	=	initial drug concentration
C_p	=	solubility of drug in polymer
C_s	=	solubility of drug in release medium
C_w	=	solubility of drug in water
cm	=	centimeter
cm^{-1}	=	wave number
cm^3	=	cubic centimeter
d	=	diameter
D_p	=	diffusivity of drug in polymer
D_w	=	diffusion coefficient of drug in water
DSC	=	differential scanning calorimetry
E_2	=	17 β -estradiol
EA	=	ethyl acrylate
ERL	=	Eudragit [®] RL
ERS	=	Eudragit [®] RS
f_2	=	similarity factor
FTIR	=	Fourier transform infrared spectroscopy
g	=	gram
Δg	=	partial free energy change
gl	=	glass state
Δh	=	heat of fusion
HPLC	=	high performance liquid chromatography
hr	=	hour
HRT	=	hormone replacement therapy
J	=	joule
k_0	=	zero-order rate constant
k_1	=	first-order rate constant
k_H	=	Higuchi dissolution rate constant
kV	=	kilovoltage
l	=	length
L	=	melt state
mA	=	milliampere
mcg/d	=	microgram per day
mg	=	milligram
min	=	minute
ml	=	milliliter

mm	=	millimeter
μg	=	microgram
μl	=	microliter
μm	=	micrometer
MMA	=	methyl methacrylate
MTDSC	=	modulated temperature differential scanning calorimetry
NET	=	norethindrone
nm	=	nanometer
ΔP	=	pressure difference
P_w	=	water permeability
PB	=	phosphate buffer
PLM	=	polarized light microscope
PMMA	=	poly (methyl methacrylate)
Q	=	mass of drug release
r	=	chain length of polymer
R	=	universal gas constant
R^2	=	coefficient of determination
rpm	=	round per minute
s	=	second
ΔS	=	entropy change
S_m	=	effective surface area
t	=	time
T_g	=	glass transition temperature
T_m	=	equilibrium melting point
T_{mb}	=	equilibrium melting point of blend
TAMCl	=	trimethyl ammonioethyl methacrylate chloride
TGA	=	thermogravimetric analysis
UK	=	United Kingdom
V	=	molar volume
v:v	=	volume per volume
vs	=	versus
w	=	weight fraction
w_c	=	corrected weight fraction
w/v	=	weight by volume
w/w	=	weight by weight
XRPD	=	X-ray powder diffractometry
ρ	=	density
δ_p	=	thickness of polymer membrane
ε	=	porosity
μ	=	viscosity
λ_{21}	=	polymer-polymer interaction parameter
ϕ	=	volume fraction
π_e	=	osmotic pressure of environment
π_s	=	osmotic pressure of saturated salt solution
$\Delta\alpha$	=	expansion coefficient difference between melt and glass state
τ	=	tortuosity