

การพัฒนาการเคลือบแคปซูลชนิดแข็งบรรจุของเหลวของยาไดเมนไฮดริเนตเพื่อใช้เป็น
ยาเหน็บทวารหนัก : ทางเลือกสำหรับประเทศในเขตร้อน

นายพีรชา ธนวัตนาวนิช



สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชอุตสาหกรรม ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2542

ISBN 974-333-175-1

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I19146619

DEVELOPMENT OF DIMENHYDRINATE LIQUID FILLED COATED HARD GELATIN
CAPSULE FOR RECTAL APPLICATION : AN ALTERNATIVE FOR TROPICAL ZONE



Mr. PEERACHA THANAWATTANAWANICH

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


Chulalongkorn University

Academic Year 1999

ISBN 974-333-175-1


Thesis Title Development of Dimenhydrinate Liquid Filled Coated Hard Gelatin Capsule for Rectal Application : An Alternative for Tropical Zone
By Mr. Peeracha Thanawattanawanich
Department Manufacturing Pharmacy
Thesis Advisor Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.
Thesis Co-advisor Chaichana Techawatcharatep


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



..... Dean of Faculty of Pharmaceutical Sciences
(Associate Professor Sunibhond Pummangura, Ph.D.)

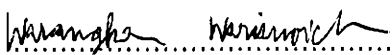
Thesis Committee


..... Chairman
(Associate Professor Garmpimol C. Ritthidej, Ph.D.)


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


..... Thesis Co-advisor
(Chaichana Techawatcharatep, M.Sc.)


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


..... Member
(Warangkana Warisnoicharoen, Ph.D.)

พิธีฯ ธนวัฒน์วานิช : การพัฒนาการเคลือบแคปซูลชนิดแข็งบรรจุของเหลวของยาไดเมนไฮดริเนตเพื่อใช้เป็นยาเหน็บทวารหนัก : ทางเลือกสำหรับประเทศในเขตร้อน

(DEVELOPMENT OF DIMENHYDRINATE LIQUID FILLED COATED HARD GELATIN CAPSULE FOR RECTAL APPLICATION : AN ALTERNATIVE FOR TROPICAL ZONE)

อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร. พจน์ กุลวานิช, อ.ที่ปรึกษาร่วม : อ.ชัยชนะ เตชะวัชรเทพ, 205 หน้า

ISBN 974-333-175-1

การวิจัยนี้มีจุดมุ่งหมายเพื่อพัฒนารูปแบบยาเหน็บทวารหนักชนิดแคปซูล (rectal capsule) โดยใช้ยาไดเมนไฮดริเนต เป็นยาตัวอย่างในการทดลอง ทำการศึกษาโดยคัดเลือกชนิดของแคปซูล ชนิดของของเหลวที่บรรจุในแคปซูล เตรียมตำรับที่มีคุณสมบัติเหมาะสม จากนั้นบรรจุสูตรตำรับที่คัดเลือกแล้วลงในแคปซูลชนิดแข็งและทำการเคลือบแคปซูลด้วยพอลิเมอร์ 2 ชนิด ได้แก่ กลุ่มเซลลูโลส และกลุ่มพอลิอะไครเลต โดยใช้เครื่องเคลือบฟิล์มชนิด perforated pan coater และ fluidized bed coater เปรียบเทียบผลของเครื่องเคลือบ ชนิดของพอลิเมอร์ รวมทั้งชนิดและปริมาณของพลาสติกไซเซอร์ต่อคุณสมบัติของฟิล์มเคลือบ นอกจากนี้ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบการปลดปล่อยตัวกับยาเหน็บทวารหนัก ไดเมนไฮดริเนตที่มีจำหน่ายในท้องตลาด (Gravol[®]) นำผลิตภัณฑ์ที่พัฒนาได้ศึกษาค้นคว้าความคงตัวโดยเก็บไว้ในอุณหภูมิห้อง ที่ 35 และ 45 องศาเซลเซียส ความชื้นสัมพัทธ์ 75 % เป็นเวลานาน 4 เดือน

ผลการศึกษา พบว่าแคปซูลเจลละตินชนิดแข็ง ชื่อการค้าว่า Licaps[®] ช่วยป้องกันการรั่วของของเหลวจากแคปซูลได้ดีที่สุด ขณะที่ mineral oil เป็นของเหลวที่เหมาะสมสำหรับใช้ในสูตรตำรับ เนื่องจากไม่ดูดความชื้น ไม่มีผลต่อเปลือกแคปซูล มีค่าความหนืดและค่าแรงตึงผิวที่เหมาะสม แต่ทั้งนี้การเติมสารช่วยในตำรับ ได้แก่ 2.5 % Aerosil[®] 200 สามารถลดการรั่วของของเหลวจากแคปซูลโดยเพิ่มความหนืดของตำรับและทำให้เกิดการไหลแบบ thixotropy การเติมสารลดแรงตึงผิว จำพวก Tween 80 หรือ Cremophor[®] RH40 ร่วมกับการใช้ dextrose ในสูตรตำรับสามารถเพิ่มการปลดปล่อยยาได้ใกล้เคียงกับ Gravol[®] suppository และพบว่าตำรับที่ประกอบด้วย 5 % Tween 80 10 % dextrose 2.5 % Aerosil[®] 200 ใน mineral oil มีความหนืดเหมาะสม เมื่อนำไปบรรจุลงในแคปซูลด้วยเครื่องบรรจุของเหลวให้ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของน้ำหนักในช่วง $\pm 5\%$ การเคลือบด้วยพอลิเมอร์กลุ่มเซลลูโลส (ไฮดรอกซีโพรพิล เมทิลเซลลูโลส) จะให้ฟิล์มเรียบ หุ้มรอบบริเวณรอยต่อของแคปซูลได้ดีและให้ความลื่นเมื่อเปียกน้ำ ส่วนกลุ่มอะไครเลต (Eudragit[®] L30 D-55) ไม่เหมาะสมในการเคลือบแคปซูลชนิดแข็ง แม้ว่าจะได้ฟิล์มบางแต่ทำให้แคปซูลเปราะแตกง่าย นอกจากนี้ยังเพิ่มเวลาในการแตกตัวของแคปซูล ทั้งนี้พบว่า การเคลือบด้วยเครื่อง fluidized bed coater ให้ลักษณะฟิล์มหุ้มรอบบริเวณรอยต่อของแคปซูลดีกว่าเครื่อง perforated pan coater และการใช้ 20 % triethylcitrate เป็นพลาสติกไซเซอร์สามารถเพิ่มคุณสมบัติในการป้องกันความชื้นของฟิล์มไฮดรอกซีโพรพิล เมทิลเซลลูโลสได้ดีขึ้น


การศึกษาค้นคว้าความคงตัวของผลิตภัณฑ์ พบว่าผลิตภัณฑ์ที่เก็บไว้ในอุณหภูมิห้องและ 35 องศาเซลเซียสเป็นเวลานาน 4 เดือน ด้วยสำคัญไม่เปลี่ยนแปลงแต่สีของตำรับเหลืองเข้มขึ้นเล็กน้อย ขณะที่การเก็บที่อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส มีปริมาณตัวยาสำคัญลดลง และพบว่าอัตราการปลดปล่อยยาของผลิตภัณฑ์ลดลงเล็กน้อย

ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม

สาขาวิชา เภสัชอุตสาหกรรม

ปีการศึกษา 2542

ลายมือชื่อนิสิต 

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา 

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม 

This investigation was to develop rectal capsule dosage form using dimenhydrinate as a model drug. The various types of capsule, liquid vehicles for filling into capsule were selected and formulated to give appropriate characteristics in particular drug release properties. The liquid preparation was filled into hard gelatin capsule and was then coated with two groups of polymers; the cellulose and the polyacrylate, using perforated pan coater and fluidized bed coater. The comparative studies of types of polymer, types and amount of plasticizers and coating equipments employed for capsule coating were also performed. The stability of rectal capsule was assessed by storage at 35 °C, 45 °C and room temperature, 75% RH for 4 months.

Licaps[®] was the best type of hard gelatin capsule for preventing liquid leakage. Mineral oil was the most appropriate liquid vehicle for filling into capsule due to non-moisture absorption, having no effect on capsule shell, having appropriate viscosity and surface tension. The addition of Aerosil[®] 200 as thickener could reduce liquid leakage due to greater viscosity and thixotropy. The addition of Tween80 or Cremophor[®] RH40 and dextrose into the preparations could produce drug release comparable to markets product (Gravol[®], dimenhydrinate suppository). The selected formula containing 5 % Tween80, 2.5 % Aerosil[®] 200, 10 % dextrose in mineral oil exhibited appropriate viscosity and flowability to obtain excellent weight variation in the range of $\pm 5\%$ when filling into capsule. Cellulose film (HPMC) gave the better smooth and continuous film and produced excellent gliding effect when compared to polyacrylate film (Eudragit[®] L 30D-55). Additionally, Eudragit[®] L 30D-55 was not suitable for hard gelatin capsule coating because the capsule became brittle and prolonged disintegration as well as dissolution time. Fluidized bed coater was better than perforated pan coater for capsule coating since the distribution of the coated film was achieved quickly and homogeneously. The incorporation of diethylphthalate as plasticizer could improve the water vapor permeability of HPMC film.

For the stability study, it was found that drug content was remained unchanged after four month storage at room temperature and at 35 °C but the darker yellow preparation was observed especially at high temperature. It was observed that the amount of drug in preparation was slightly decreased at 45 °C and the release of drug slightly decreased with increasing storage time.

ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม

สาขาวิชา เภสัชอุตสาหกรรม

ปีการศึกษา 2542

ลายมือชื่อผู้ผลิต

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

ACKNOWLEDGEMENTS



First of all, I would like to express my sincere thanks to my advisor, Dr. Poj Kulvanich, for his helpful suggestion of any problem, good guidance, extremely valuable encouragement and understanding throughout the course of my study.

For my Co-advisor, Ajarn Chaichana Techawacharatep, I would like to send my gratitude for his kindness, helpful recommendation, and attention to my work for giving valuable advice and correction of this thesis.

I would like to acknowledge the member of my thesis committee, Associate Professor Dr. Garpimon C.Ritthidej, Dr. Narueporn Suthanthavibul and Dr. Warangkana Warishnoicharoen, for their advice and helpful discussions.

I wish to thank Mr. Kreangsuk Piyathanawong of International capsule Ltd. for supplying Licaps[®] and Coni-snap[®] and supporting useful data to my work. Thanks are also goes to Dr.Sureerat Prajakthum of General Drug House Ltd. for her help in filling hard gelatin capsules.

My deep appreciation goes to Ajarn Thawatchai Phaechamud for his helpful guidance and encouragement and also to my friends and members in the Department of Manufacturing Pharmacy for their help during my study. A special thanks goes to Ajarn Soravoot Rujivipat and other members in the manufacturing department, faculty of Pharmaceutical Sciences of Naresuan University for supporting flow-through apparatus and suppositories disintegration tester (Suppotest[®]).

A grateful thanks is extended to the Graduate School, Chulalongkorn University for granting partial financial support to fulfill this research.

Finally, I would like to express my tremendous gratitude to my parents and brothers for their immeasurable love, care, inspiration 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	xv
Chapter	
I. General background	1
II. Literature Reviews	4
III. Experimental	30
IV. Results and Discussion	47
V. Conclusions	153
References	156
Appendices	162
Biography	205

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

Table		Pages
1	Advantages of liquid filling in hard gelatin capsules over soft gelatin capsule	6
2	Examples of oily vehicles and thickening agents that used for capsule filling	16
3	Surface area of hard gelatin capsule	24
4	Liquid base formula	35
5	Cellulosic-coating formulation used for hard gelatin capsule coating	41
6	Eudragit L [®] 30D-55 coating formulation used for hard gelatin capsule coating	42
7	Process parameters of coating hard gelatin capsule with perforate pan coater	41
8	Moisture uptake(%w/w) and predicting time to capsule splitting at 75%RH, 30°C	54
9	Result of liquid base selection	64
10	Viscosity of liquid formula recorded by Rotoviscometer	89
11	Particle size of liquid formula	95
12	Disintegration time of uncoated capsule in phosphate buffer pH 7.2 using different disintegration testing method	101
13	Content uniformity of liquid filled hard gelatin capsule	101
14	Thickness of peeled cellulosic film	107
15	Mechanical properties of free film	112
16	Roughness of coated capsule	116
17	Brittleness testing of HPMC coated capsule, prepared by fluid bed coater	134
18	Brittleness testing of Eudragit [®] L30D-55 coated capsule, prepared by fluid bed coater	134

LIST OF FIGURES

Figure		Pages
1	Self-locking type of hard gelatin capsule	8
2	Filling volume of liquid vehicle according to capsule size	10
3	Principle of liquid filling operation on automatic capsule filling machine	11
4	Components of liquid-filled hard gelatin capsule equipment	12
5	Process of sealing operation	13
6	Bridging of liquid vehicle between capsules during filling process	14
7	Thixotropic effect exhibited by a suitable mass measured using viscometer	15
8	Selection of bases for thermosoftening formulations	17
9	The properties of each type of Eudragit compared to HPMC	21
10	Apparatus for coating hard gelatin capsule	24
11	Coating equipment of hard gelatin capsule	26
12	Flow-through cell for testing drug release of rectal capsule	38
13	The determination of friction on surface of coated capsule.	45
14	Picture of liquid leakage test; (left) leaked capsule, (right) unleaked capsule	48
15	Leakage time of liquid vehicle from the different types of hard gelatins capsule (a) Silicone oil (b) Olive oil	49
16	Leakage time of liquid vehicle from the different types of hard gelatins capsule (a) Oleic acid (b) MCT oil	50
17	Leakage time of liquid vehicle from the different types of hard gelatins capsule (a) PEG400 (b) Mineral oil	51
18	Leakage time of liquid vehicle from the different types of hard gelatins capsule (a) Soybean oil (b) IPM	52
19	Sorption isotherm of liquid vehicle, storage at 45,55,75,92% RH at 30°C (a) All liquid vehicle (b) Oily vehicle	55
20	Moisture sorption of liquid vehicle, storage at 45,55,75,92% RH at 30°C (a) PEG400 (b) Olive oil	56

LIST OF FIGURES

Figure		Pages
21	Moisture sorption of liquid vehicle, storage at 45,55,75,92% RH at 30 ^o C (a) Soybean oil (b) MCT oil	57
22	Moisture sorption of liquid vehicle, storage at 45,55,75,92%RH at 30 ^o C (a) Oleic acid (b) Silicone oil	58
23	Moisture sorption of liquid vehicle, storage at 45,55,75,92%RH at 30 ^o C (a) IPM (b) Mineral oil	59
24	The viscosity of liquid vehicle recorded by Viscometer at 28 ^o C	61
25	Surface tension of liquid vehicle recorded by DuNouy ring tensiometer at 30 ^o C	61
26	Leakage time of liquid vehicle, filled into Licaps [®]	62
27	Effect of thickener on dissolution profiles of dimenhydrinate liquid-filled hard gelatin capsule in phosphate buffer pH 7.2, (a) White bee wax (b) Cutina-HR	68
28	Effect of thickener on dissolution profiles of dimenhydrinate liquid-filled hard gelatin capsule in phosphate buffer pH 7.2, (a) Aerosil R972 (b) Aerosil 200	69
29	Effect of cetostearyl alcohol on dissolution profiles of dimenhydrinate liquid-filled hard gelatin capsule in phosphate buffer pH 7.2,	70
30	Effect of surfactant on dissolution profiles of dimenhydrinate liquid-filled hard gelatin capsule in phosphate buffer pH 7.2, (a) Tween 80 (b) Span 80	73
31	Effect of surfactant on dissolution profiles of dimenhydrinate liquid-filled hard gelatin capsule in phosphate buffer pH 7.2, (a) Span 20 (b) CremophorRH 40	74
32	Effect of surfactant on dissolution profiles of dimenhydrinate liquid-filled hard gelatin capsule in phosphate buffer pH 7.2, (a) Brij 72 (b) Mixture of Tween 80 and CremophorRH 40	75

LIST OF FIGURES

Figure		Pages
33	Effect of surfactant on dissolution profiles of dimenhydrinate liquid-filled hard gelatin capsule in phosphate buffer pH 7.2, (a) Mixture of CremophorRH 40 and Span 80 (b) Mixture of Tween 80 and Span80	76
34	Effect of drug dragger on dissolution profiles of dimenhydrinate liquid-filled hard gelatin capsule in phosphate buffer pH 7.2, (a) Lactose (b) Icing sugar	79
35	Effect of drug dragger on dissolution profiles of dimenhydrinate liquid-filled hard gelatin capsule in phosphate buffer pH 7.2, (a) Dextrose (b) Sodium chloride	80
36	Effect of dextrose on dissolution profiles of dimenhydrinate liquid-filled hard gelatin capsule in phosphate buffer pH 7.2 which contained (a) 1% Tween 80 (b) 5% Tween 80	81
37	Effect of drug dragger on dissolution profiles of dimenhydrinate liquid-filled hard gelatin capsule in phosphate buffer pH 7.2, which contained 5% Tween 80	82
38	Dissolution profile of dimenhydrinate liquid-filled in hard gelatin capsule determined by Flow through apparatus (a) Time & release curve (b) Cumulative curve	84
39	Rheologram of liquid substance determined by Rotoviscometer (a) Mineral oil (b) Surfactant	86
40	Effect of thickener on the rheologram of mineral oil, determined by Rotoviscometer (a) Aerosil 200 (b) Cutina-HR	87
41	Effect of surfactant on the rheologram of mineral oil, determined by Rotoviscometer, (a) Tween 80 (b) CremophorRH 40	88
42	Effect of concentration of Tween80 on rheologram of liquid mixture	90
43	Surface tension of liquid formula, determined by Du-nouy ring tensiometer	91
44	Leakage time of liquid formula, filled into Licaps [®]	92

LIST OF FIGURES

Figure		Pages
45	Droplet size distribution of liquid mixture containing (a) without surfactant (b) with 2.5% Tween80 (c) with 5% Tween80 (d) with 10% Tween80	93
46	Droplet size distribution of liquid mixture containing (a) with 2.5% Cremophor RH40 (b) with 5% Cremophor RH40 (c) with 5% Tween80 + 10% dextrose	94
47	Photomicrograph of liquid mixture containing (a) Dimenhydrinate in mineral oil and Aerosil 200 (b) Dimenhydrinate in mineral oil and Aerosil 200 under polarized light (c) Dimenhydrinate in mineral oil and Aerosil 200 when mixed with water (d) Dimenhydrinate in mineral oil and Aerosil 200 when mixed with water after 15 minutes	96
48	Photomicrograph of the dispersion of the liquid mixture contained with Tween80 after mixing with water (a) No surfactant (b) 2.5% Tween80 (c) 5% Tween80 (d) 10% Tween80	97
49	Effect of concentration of Tween80 on particle size and %drug release of liquid filled preparation	98
50	Effect of concentration of Tween80 on viscosity and %drug release of liquid filled preparation	98
51	Weight variation of liquid-filled hard gelatin capsule	100
52	Feature of hard gelatin capsule	106
53	Water vapor permeation of HPMC film incorporated with various type of plasticizer	108
54	Effect of plasticizer on water vapor transmission rate of HPMC film	108
55	Water vapor permeation of HPC film	109
56	Water vapor permeation of different ratio of HPMC:HPC film	109
57	Stress-strain curve of HPMC film characteristic	111
58	Effect of plasticizer on tensile strength	113
59	Effect of plasticizer on elongation	113

LIST OF FIGURES

Figure		Pages
60	Scanning electron micrograph of capsule surface using Methocel [®] E5 film, coated with perforate pan coater :effect of type of plasticizer (a) No plasticizer (b) 10%TEC (c) 10%DEP (d) 20%PEG6000	117
61	Scanning electron micrograph of capsule surface using Methocel [®] E5 film, coated with perforated pan coater :effect of amount of TEC (a) No plasticizer (b) 5%TEC (c) 10%TEC (d) 20%TEC	118
62	Scanning electron micrograph of capsule surface using Methocel [®] E5 film, coated with fluid bed coater :effect of amount of TEC (a) No plasticizer (b) 5%TEC (c) 10%TEC (d) 20%TEC	119
63	Scanning electron micrograph of capsule surface using Methocel [®] E5 film, coated with fluid bed coater :effect of type of plasticizer (a) No plasticizer (b) 10%TEC (c) 10%DEP (d) 20%PEG6000	120
64	Scanning electron micrograph of capsule surface using Methocel [®] E5+HPC film, coated with fluid bed coater :effect of coating machine and plasticizer (a) No plasticizer, perforate pan coater (b) 10%TEC, perforated pan coater (c) No plasticizer , fluid bed coater (d) 10%TEC, fluid bed coater	121
65	Scanning electron micrograph of capsule surface using Eudragit [®] L30D-55 film, coated with perforated pan coater: effect of amount of TEC (a) No plasticizer (b) 5%TEC (c) 10%TEC (d) 20%TEC	122
66	Scanning electron micrograph of capsule surface using Eudragit [®] L30D-55 film, coated with perforated pan coater :effect of type of plasticizer (a) No plasticizer (b) 10%TEC(c) 10%DEP (d) 20%PEG6000	123
67	Scanning electron micrograph of capsule surface using Eudragit [®] L30D-55 film, coated with fluid bed coater :effect of amount of TEC (a) No plasticizer (b) 5%TEC (c) 10%TEC (d) 20%TEC	124

LIST OF FIGURES

Figure		Pages
68	Scanning electron micrograph of Eudragit [®] L30D-55 film, coated with fluid bed coater: effect of type of plasticizer (a) No plasticizer (b) 10%TEC (c) 10%DEP (d) 20%PEG6000	125
69	Surface roughness of coated capsule (a) Methocel [®] E5 coated with fluid bed coater (b) Methocel [®] E5 coated with perforated pan coater	126
70	Surface roughness of coated capsule (a) Methocel [®] E5+10%TEC coated with fluid bed coater (b) Methocel [®] E5+10%TEC coated with perforated pan coater	127
71	Surface roughness of coated capsule (a) Eudragit [®] L30D-55 coated with fluid bed coater (b) Eudragit [®] L30D-55 coated with perforated pan coater	128
72	Surface roughness of coated capsule (a) Eudragit [®] L30D-55 +10%TEC coated with fluid bed coater (b) Eudragit [®] L30D-55 +10%TEC coated with perforated pan coater	129
73	Surface roughness of coated capsule (a) Methocel [®] E5+HPC+10%TEC coated with fluid bed coater (b) Methocel [®] E5+HPC+10%TEC coated with perforated pan coater	130
74	Comparison of friction on surface of coated capsule, determined by Instron universal material testing	132
75	Stress-strain curve of coated capsule determined by Universal material testing (a) HPMC coated capsule (b) Eudragit coated capsule	135
76	Disintegration time of uncoated and coated liquid filled capsule, prepared by perforated pan coater and fluid bed coater	137
77	Effect of plasticizer on dissolution profiles of dimenhydrinate from hard gelatin capsule coated with Methocel [®] E5, prepared by fluid bed coater: (a) DEP (b) TEC	139
78	Effect of plasticizer on dissolution profiles of dimenhydrinate from hard gelatin capsule coated with Methocel [®] E5, (a) prepared by fluid bed coater incorporated with PEG6000 (b) perforated pan coater, with DEP	140

LIST OF FIGURES

Figure		Pages
79	Effect of plasticizer on dissolution profiles of dimenhydrinate from hard gelatin capsule coated with Methocel [®] E5, prepared by perforated pan coater: effect of plasticizer (a) TEC (b) PEG6000	141
80	Effect of plasticizer on dissolution profiles of dimenhydrinate from hard gelatin capsule coated with Eudragit [®] L30D-55, prepared by fluid bed coater: effect of plasticizer (a) DEP (b) TEC	142
81	Effect of plasticizer on dissolution profiles of dimenhydrinate from hard gelatin capsule coated Eudragit [®] L30D-55 (a) prepared by fluid bed coater incorporated with PEG6000 (b) prepared by perforated pan coater, incorporated with DEP	143
82	Effect of plasticizer on dissolution profiles of dimenhydrinate from hard gelatin capsule coated with Eudragit [®] L30D-55, prepared by perforated pan coater: effect of plasticizer (a) TEC (b) PEG6000	144
83	Dissolution profile of dimenhydrinate liquid-filled hard gelatin capsule determined by flow through apparatus (a) Time & release curve (b) Cumulative curve	145
84	Effect of storage time on drug content at different temperature	147
85	Moisture sorption of liquid filled coated capsule, storing in open and closed container (a) room temperature (b) 35°C (c) 45°C	149
86	Moisture sorption of liquid mixture filled into glass vial, storing in open and closed container (a) room temperature (b) 35°C (c) 45°C	150
87	Effect of storage time on disintegration time of rectal capsule	151
88	Effect of storage time on dissolution profile rectal capsule	151

LIST OF ABBREVIATIONS

°C	degree celcius(centigrade)
A200	Aerosil 200
A R972	Aerosil R972
C-HR	Cutina-HR
CA	Cetostearyl alcohol
cm	centrimeter (s)
cps	centipoise
CRH40	Cremophor RH40
DBP	Dibutylphthalate
DEP	Diethylphthalate
e.g.	emempli gratia, for example
EtOH	ethanol
g	gram (s)
hr	hour (s)
HCl	hydrochloric acid or hydrochloride salt
HPC	hydroxy propyl cellulose
HPMC	hydroxy propyl methyl cellulose
IPM	Isopropyl myristate
kg	kilogram (s)
MCT	medium chain triglyceride
MFT	minimum film-forming temperature
mg	milligram (s)
MgSt	magnesium stearate
min	minute (s)
ml	milliliter (s)
mm	millimeter (s)
MO	mineral oil
mPa.s	millipascal second (s)
NaCl	sodium chloride

NaOH	sodium hydroxide
nm	nanometer (s)
No.	number
PEG	polyethylene glycol
PF68	Pluronic F68
pH	The negative logarithm of the dissociation constant
rpm	revolution per minute
SA	stearic acid
SD	standard deviation
SEM	scanning electron microscope
Sp20	Span 20
Sp80	Span 80
T80	Tween 80
TEC	Triethyl citrate
USP	The United States Pharmacopoeia
UV	ultraviolet
WBX	white bee wax
WV	white vaseline
w/v	weight by volume
w/w	weight by weight
μg	microgram (s)