ยาเม็ดออกฤทธิ์นานแบบหลายหน่วยของดิลไทอะเซมไฮโดรคลอไรด์เรซิเนตชนิดเคลือบฟิล์ม

นางสาว อัญญาวี เด่นสรศิริ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชอุตสาหกรรม ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2549

MULTIPLE-UNIT SUSTAINED RELEASE TABLETS OF FILM-COATED DILTIAZEM HYDROCHLORIDE RESINATES

Miss Aunyavee Densornsiri

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy Program in Industrial Pharmacy
Department of Manufacturing Pharmacy
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University
Academic Year 2006

Thesis Title	MULTIPLE-UNIT SUSTAINED RELEASE TABLETS OF FILM-COATED DILTIAZEM HYDROCHLORIDE RESINATES
By	Miss Aunyavee Densornsiri
Field of study	Industrial Pharmacy
Thesis Advisor	Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.

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

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

THESIS COMMITTEE

Wichein Thanindratarn .....Chairman
(Assistant Professor Wichein Thanindratarn, M.Sc. in Pharm.)

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

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

J. Chatchawalsaisin .....Member
(Jittima Chatchawalsaisin, Ph.D.)

Walainiri Yimprasert .....Member
(Walaisiri Yimprasert, Ph.D.)

อัญญาวี เด่นสรศิริ : ยาเม็ดออกฤทธิ์นานแบบหลายหน่วยของดิลไทอะเซมไฮโดรคลอไรด์เรซิเนตชนิดเคลือบฟิล์ม (MULTIPLE-UNIT SUSTAINED RELEASE TABLETS OF FILM-COATED DILTIAZEM HYDROCHLORIDE RESINATES) อาจารย์ที่ปรึกษา : รศ.ดร.พจน์ กุลวานิช, 145 หน้า

วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้เพื่อศึกษาการเตรียมยาเม็ดออกฤทธิ์นานแบบหลายหน่วยของดิลไทอะเซมไฮโดรคลอไรด์เรซิเนตชนิดเคลือบฟิล์มบรรจุตัวยาดิลไทอะเซมไฮโดรคลอไรด์ใน sulfonic acid cation exchange resin ได้แก่ Dowex®88 เรซินที่มีระดับการเชื่อมขวาง 4 % และ Dowex®HCR-S เรซินที่มีระดับการเชื่อมขวาง 8 % โดยวิธี batch method ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการบรรจุตัวยาในเรซินได้แก่ ระดับการเชื่อมขวางของเรซิน ปริมาณเรซินที่ใช้ในการบรรจุตัวยา ความเข้มข้นของสารละลายยา และอุณหภูมิระหว่างการบรรจุตัวยา พบว่าปริมาณตัวยาที่บรรจุในเรซินที่มีระดับการเชื่อมขวาง 4 % เท่ากับ 28.80 % สูงกว่าในเรซินที่มีระดับการเชื่อมขวาง 8 % ซึ่งสามารถบรรจุตัวยาได้เพียง 5.51 % ปริมาณตัวยาที่บรรจุในเรซินจะลดลงเมื่อปริมาณเรซินที่ใช้ในการบรรจุตัวยาเพิ่มขึ้น สภาวะที่เหมาะสมมากที่สุดในการเตรียมเรซิเนตคือการเตรียมสารละลายตัวยาขณะบรรจุในความเข้มข้น 8 % โดยน้ำหนัก โดยใช้อัตราส่วนระหว่างตัวยาและเรซินในอัตราส่วนหนึ่งต่อหนึ่ง นอกจากนี้การเพิ่มอุณหภูมิที่ควบคุมระหว่างการบรรจุตัวยามีผลให้ปริมาณตัวยาที่บรรจุในเรซินเพิ่มขึ้นและทำให้ระบบเกิดสมดุลเร็วขึ้น การทดลองการปลดปล่อยตัวยาในสารละลาย 0.1 โมลาร์โพแทสเซียมคลอไรด์ พบว่าเรซิเนตสามารถควบคุมการปลดปล่อยตัวยาได้นานถึง 12 ชั่วโมง จลนศาสตร์ของการปลดปล่อยตัวยาออกจากเรซิเนตสามารถอธิบายได้ด้วยรูปแบบการแพร่ของอนุภาคตัวยาผ่านเมตริกซ์ โดยการปลดปล่อยตัวยาออกจากเรซิเนตขึ้นกับความเข้มข้นของไอออนบวกในสารละลายตัวกลาง ในขณะที่ pH ของสารละลายตัวกลางมีผลน้อยมาก การเคลือบเรซิเนตด้วยอะครัยเลตพอลิเมอร์โดยเทคนิคฟลูอิดไดซ์เบดสามารถชะลอการปลดปล่อยตัวยาให้ช้าลง โดยการเคลือบเรซิเนตด้วย 7.5-15 % Eudragit®RL และ Eudragit®RS ไม่มีผลต่อจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยตัวยา เมื่อนำเรซิเนตที่เคลือบฟิล์มมาเตรียมเป็นยาเม็ดโดยใช้แรงตอกอัดในช่วง 340-1,022 ปอนด์ พบว่าเม็ดยาที่เตรียมจากการผสมเรซิเนตกับแกรนูลของไมโครคริสตัลลีนเซลลูโลสและพอลีเอ็ททิลลีนไกลคอล 4000 มีคุณสมบัติทางกายภาพที่ดี มีรูปแบบการปลดปล่อยตัวยาและจลนศาสตร์ของการปลดปล่อยตัวยาไม่แตกต่างกับรูปแบบการปลดปล่อยตัวยาจากเรซิเนตก่อนตอก

ภาควิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม.....ลายมือชื่อนิสิต.....อัญญาวี เด่นสรศิริ.....

สาขาวิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ปีการศึกษา.....2549.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....-.....

4776621033 : MAJOR MANUFACTURING PHARMACY
KEY WORD : DILTIAZEM HYDROCHLORIDE/ ION EXCHANGE RESIN/ RESINATE/ FLUIDIZED BED/ ACRYLATE POLYMER

AUNYAVEE DENSORNSIRI : MULTIPLE-UNIT SUSTAINED RELEASE TABLETS OF FILM-COATED DILTIAZEM HYDROCHLORIDE RESINATES. THESIS ADIVISOR : ASSOC. PROF. POJ KULVANICH, Ph.D., 145 pp.

The objective of this study was to prepare the multiple-unit sustained release tablet of film-coated diltiazem hydrochloride resinates. Diltiazem hydrochloride (DTZ) was loaded in sulfonic acid cation exchange resins, Dowex®88 4 % crosslinkage and Dowex®HCR-S 8 % crosslinkage by batch method. The factors affecting drug loading were investigated such as resin crosslinkage, quantity of resins, drug loading solution concentration and temperature during drug loading process. The DTZ bound in 4 % crosslinkage resins was 28.80 % which was higher than in an 8 % crosslinkage resin which was only 5.51 %. The percentage of DTZ loading in the resins decreased when the quantity of resins in the drug loading solution was increased. The drug resin in the ratio of 1:1 in 8 % w/v drug loading solution was suitable for preparing resinates. Increasing in temperature increased the percentage of DTZ loading and reduced the time required for system to reach equilibrium. The resinates could prolong DTZ release over 12 hours in 0.1 M potassium chloride solution. The release kinetic of resinates was best described by the Matrix-diffusion controlled model (Higuchi model). The release rate was influenced by the ionic strength of dissolution medium, while the pH of dissolution medium did not. To modify drug release from resinates, they were coated with acrylate polymer by using fluidized bed coating technique. Coating with 7.5-15 % coating level of Eudragit®RL and Eudragit®RS decreased the drug release rate but did not affect the drug release kinetic. Coated resinates were formulated into disintegrating tablets and compressed at compression pressure between 340-1,022 pounds. Tablets formulated using microcrystalline cellulose and polyethylene glycol 4000 exhibited good physical properties. Drug release of resinate before and after formulated into disintegrating tablets was similar. The release kinetic of drug from disintegrating tablets was also described by the Higuchi model.

Department....Manufacturing Pharmacy.....Student's name..Aunyavee...Densornsiri
Field of study....Industrial Pharmacy.....Advisor's name.....
Academic year.....2006.....Co-Advisor's name.....

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude to my advisor, Associate Professor Poj Kulvanich for his advice, guidance and encouragement. Their kindness, patience and understanding are also deeply appreciated.

I also wish to express deep appreciation to all members of the thesis committee for spending their times to be on my thesis committee and for their suggestions and comments.

I would like to express my infinite thanks and deepest gratitude to my friends and staff members of the Department of Manufacturing Pharmacy for their assistance and encouragement.

My gratitude is given to the Graduate School, Chulalongkorn University for partial financial support to my thesis work.

The other special thank to Siam Bheasach Co., Ltd for supplied the active ingredient, diltiazem hydrochloride, to my study.

Finally, I would like to express my thanks to my family for their assistance, care, cheerfulness and encouragement.

CONTENTS

Page

LIST OF TABLES

Table **Page**

Table **Page**

Table **Page**

Table **Page**

LIST OF FIGURES

Figure **Page**

Figure **Page**

Figure **Page**

Figure **Page**

LIST OF ABBREVATIONS

%	percentage
°C	degree Celsius (centrigrade)
µg	microgram (s)
µm	micrometer (s)
$CaCl_2$	calcium chloride
cm	centimeter (s)
DI	deionized
DTZ	diltiazem hydrochloride
et.al.	et alli, and others
gm	gram (s)
HPLC	high-performance liquid chromatography
hr	hour (s)
IR	infrared
KCl	potassium chloride
log	logarithm
mg	milligram (s)
min	minute (s)
ml	milliliter (s)
M	molarity
MW	molecular weight
NaCl	sodium chloride
pH	the negative logarithm of the hydrogen ion concentration
R^2	coefficient of determination
rpm	revolution (s) per minute
SD	standard deviation
SEM	scanning electron microscope
w/v	weight by volume
w/w	weight by weight