

พอลิเมอร์เมทริกซ์ของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสและแซนแทนกัมสำหรับควบคุม
การนำส่งดิลไทอะเซมไฮโดรคอลลอยด์ทางปากในกระต่าย

นางสาวอนินดา อัครศรีสวัสดิ์

ศูนย์วิทยทรัพยากร
วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต


สาขาวิชาเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-2946-4

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

POLYMERIC MATRIX OF HYDROXYPROPYLMETHYLCELLULOSE AND
XANTHAN GUM FOR ORAL CONTROLLED DELIVERY OF DILTIAZEM
HYDROCHLORIDE IN RABBITS



Miss Aninda Akkarasrisawad

ศูนย์วิทยทรัพยากร

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

Department of Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2002

ISBN 974-17-2946-4


Thesis Title Polymeric matrix of hydroxypropylmethylcellulose and xanthan gum
 for oral controlled delivery of diltiazem hydrochloride in rabbits.
By Miss Aninda Akkarasrisawad
Field of Study Pharmacy
Thesis Advisor Associate Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.
Thesis Co-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.


..... Dean of Faculty of
 Pharmaceutical Sciences
(Associate Professor Boonyong Tantisira, Ph.D.)


Thesis Committee


..... Chairman
(Associate Professor Ubonthip Nimmannit, Ph.D.)


..... Thesis Advisor
(Associate Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.)


..... Thesis Co-advisor
(Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)


..... Member
(Associate Professor Parkpoom Tengamnuay, Ph.D.)


..... Member
(Assistant Professor Pol. Col. Lt. Somsong Lawanprasert, Ph.D.)

อนินดา อัครศรีสวัสดิ์ : พอลิเมอร์เมทริกซ์ของไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสและแซนแทนกัมสำหรับควบคุมการนำส่งดิลไทอะเซมไฮโดรคลอไรด์ทางปากในกระต่าย
(POLYMERIC MATRIX OF HYDROXYPROPYLMETHYLCELLULOSE AND XANTHAN GUM FOR ORAL CONTROLLED DELIVERY OF DILTIAZEM HYDROCHLORIDE IN RABBITS) อ.ที่ปรึกษา : รศ. ดร. อุทัย สุวรรณกฎ., อ. ที่ปรึกษา
ร่วม : รศ. ดร. พจณี กุลวานิช, 94 หน้า. ISBN 974-17-2946-4.

ศึกษาผลของเมทริกซ์ซึ่งประกอบด้วยสารผสมระหว่างไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสและแซนแทนกัมในสัดส่วนที่เท่ากัน (1:1) และผลของสารเพิ่มปริมาณโดเบสิกแคลเซียมฟอสเฟตและแลคโตสต่อการปลดปล่อย ดิลไทอะเซมไฮโดรคลอไรด์ซึ่งเป็นตัวยาที่ละลายน้ำ ผลปรากฏว่าเมทริกซ์ที่ประกอบด้วยไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสอย่างเดียวจะปลดปล่อยยาได้รวดเร็วกว่าพอลิเมอร์ผสม และมีแนวโน้มการปลดปล่อยยาลดลงเมื่อปริมาณพอลิเมอร์เพิ่มขึ้น เมทริกซ์ที่ประกอบด้วยสารเพิ่มปริมาณที่ละลายน้ำได้ (แลคโตส) ให้การปลดปล่อยยาได้มากกว่าเมทริกซ์ที่ประกอบด้วยสารเพิ่มปริมาณที่ไม่ละลายน้ำ (โดเบสิกแคลเซียมฟอสเฟต) เมื่อศึกษาในหลอดทดลองเปรียบเทียบกับยาต้นแบบ (คาร์ดิล 120 มก.) ในสารละลายตัวกลางต่างๆ พบว่าตำรับยาที่มีคุณสมบัติในการปลดปล่อยยาค้ำยาต้นแบบคือตำรับที่ประกอบด้วย 7% ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสและแซนแทนกัมในโดเบสิกแคลเซียมฟอสเฟต 10% ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสและแซนแทนกัมในส่วนของผสมของโดเบสิกแคลเซียมฟอสเฟตและแลคโตส (2:1) และ 15% ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสและแซนแทนกัมในแลคโตส และเมื่อนำตำรับยาเหล่านี้ไปทดสอบในกระต่ายพบว่า พื้นที่ใต้เส้นโค้งระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลาและความเข้มข้นสูงสุดของยาทั้ง 4 ตำรับ มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) และไม่มีชีวิตสมมูลกับยาต้นแบบทั้งในด้านปริมาณยาและอัตราเร็วในการดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนของโลหิต ตำรับยาที่แสดงค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ใกล้เคียงกับยาต้นแบบมากที่สุดคือ ตำรับยาที่ประกอบด้วย 10% ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสและแซนแทนกัมในส่วนของผสมของโดเบสิกแคลเซียมฟอสเฟตและแลคโตส (2:1) ทั้ง 4 ตำรับแสดงค่าเวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมา ระหว่าง 3.10-4.50 ชั่วโมงและค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยามีค่าระหว่าง 1.17-1.74 ชั่วโมง

ภาควิชา	เภสัชกรรม	ลายมือชื่อนิสิต..... <i>อนินดา อัครศรีสวัสดิ์</i>
สาขาวิชา	เภสัชกรรม	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... <i>อุทัย สุวรรณกฎ</i>
ปีการศึกษา	2545	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... <i>พจณี กุลวานิช</i>

4376641233 : MAJOR PHARMACY

KEY WORD : HYDROXYPROPYLMETHYLCELLULOSE AND XANTHAN GUM/ RABBIT/
DILTIAZEM HYDROCHLORIDE

ANINDA AKKARASRISAWAD: POLYMERIC MATRIX OF HYDROXYPROPYL
METHYLCELLULOSE AND XANTHAN GUM FOR ORAL CONTROLLED
DELIVERY OF DILTIAZEM HYDROCHLORIDE IN RABBITS. THESIS ADVISOR :
ASSOC. PROF. UTHAI SUVANAKOOT, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR : ASSOC.
PROF. POJ KULVANICH, Ph.D., 94 pp. ISBN 974-17-2946-4.

Effects of matrices consisting of hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) and xanthan gum (XG) (1:1) as well as types of filler were studied for controlled release of diltiazem hydrochloride, a water soluble drug. Results indicated that drug released from matrices with only HPMC was faster than those with mixed polymers. When amount of polymer was increased, the trend of decreasing drug release was observed. Drug release from matrices incorporated with soluble filler, lactose was greater than those composed of insoluble filler, dibasic calcium phosphate. *In vitro* dissolution testing in various media demonstrated that the formulations which were similar to Cardil[®] (120 mg diltiazem hydrochloride tablet) were those with 7% HPMC and XG in dibasic calcium phosphate (DBCP), 10% HPMC and XG in DBCP and lactose (2:1) and 15% HPMC and XG in lactose. All formulations were studied in rabbits. It was found that there were statistically significant differences among the area under the plasma drug concentration-time curves as well as the peak plasma drug concentrations of all formulations ($p < 0.05$). Individual test formulation was bioequivalent to the reference product (Cardil[®]) with respect to both the extent and the rate of drug absorption into systemic circulation. The formulation with 10% HPMC and XG in DBCP and lactose (2:1) appeared to be as closely bioavailable as Cardil[®]. The time to peak plasma concentration of all formulations ranged from 3.10-4.50 hr. The elimination half-life was between 1.17-1.74 hr.

Department Pharmacy

Field of study Pharmacy

Academic year 2002

Student's signature.. *Aninda Akkarasrisawad*

Advisor's signature... *Uthai Suvanakoot*

Co-advisor's signature..... *Poj Kulvanich*

ACKNOWLEDGEMENTS

The success of this thesis would be impossible without the support, care, encouragement, invaluable comment and suggestion of my advisor, Associate Professor Dr. Uthai Suvanakoot and co-advisor, Associate Professor Dr. Poj Kulvanich.

Special thanks go to all other lecturers in Chulalongkorn University, staff of Pharmacy Department, Faculty of Pharmaceutical Sciences and Graduate School, Chulalongkorn University for granting partial financial support to fulfill this research.

My grateful appreciation is expressed to Siam Bhaesach Co., Ltd. for supplying diltiazem hydrochloride and to Rama production Co., Ltd. for providing Rheogel[®] 200 mesh.

I am most grateful to my parents, my friends for their love and encouragement. Finally, I thank my rabbits for devoting their lives.



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

	Page
Thai Abstract.....	iv
English Abstract.....	v
Acknowledgements.....	vi
List of Tables.....	viii
List of Figures.....	xii
List of Abbreviations.....	xv
Chapter	
I Introduction.....	1
II Review of Literature.....	3
III Materials and Methods.....	9
IV Results and Discussion.....	24
V Conclusion.....	68
References.....	70
Appendices	74
Vita.....	94

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

Table	Page
1 Formulation of diltiazem hydrochloride matrices.....	12
2 Compositions of polymers, amounts and types of fillers of each formulation	13
3 Dosing schedule.....	18
4 Weight variation and hardness of diltiazem hydrochloride matrices tablets during preliminary study (n=20).....	26
5 Percent drug contents of diltiazem hydrochloride matrices tablets of each formulation during preliminary study (n=3).....	26
6 Average percent drug release of each formulation in phosphate buffer pH 7.2 during preliminary study (n=6).....	27
7 Difference factor (f_1) and similarity factor (f_2) in phosphate buffer pH 7.2 of each formulation during preliminary study.....	30
8 Weight variation, hardness, thickness and tablet friability of diltiazem hydrochloride matrices during scale up study (n=20).....	34
9 Percent drug contents of diltiazem hydrochloride matrices (Average \pm S.D.) of each formulation during scale up study (n=20).....	34
10 Difference factor (f_1) and similarity factor (f_2) in phosphate buffer pH 7.2, 0.1 N hydrochloric acid pH 1.2 and water of each formulation compared to Cardil [®] during scale up study	35
11 Average percent drug release of each formulation in phosphate buffer pH 7.2 during scale up study (n=12).....	36
12 Average percent drug release of each formulation in 0.1N hydrochloric acid pH 1.2 during scale up study (n=12).....	37
13 Average percent drug release of each formulation in water during scale up study (n=12).....	38
14 Plasma diltiazem hydrochloride concentration (ng/mL) from 12 rabbits following oral administration of 2 x 120 mg of 7% mixed polymers in Emcompress [®] tablets.....	45

LIST OF TABLES (CONTINUED)

Table	Page
15 Plasma diltiazem hydrochloride concentration (ng/mL) from 12 rabbits following oral administration of 2 x 120 mg of 10% mixed polymers in Emcompress [®] and Tablettose [®] tablets.....	46
16 Plasma diltiazem hydrochloride concentration (ng/mL) from 12 rabbits following oral administration of 2 x 120 mg of 15% mixed polymers in Tablettose [®] tablets.....	47
17 Plasma diltiazem hydrochloride concentration (ng/mL) from 12 rabbits following oral administration of 2 x 120 mg of Cardil [®]	48
18 Area under the plasma concentration-time curve (AUC) of diltiazem hydrochloride following oral administration of four formulations of 2 x 120 mg diltiazem hydrochloride tablets.	59
19 Analysis of variance for ln AUC of four formulations of 2 x 120 mg diltiazem hydrochloride tablets for crossover design at $\alpha = 0.05$	60
20 Duncan's new multiple ranges test calculation for ln AUC.....	60
21 Peak plasma concentration (C_{max}) of diltiazem hydrochloride following oral administration of four formulations of 2 x 120 mg diltiazem hydrochloride tablets.....	61
22 Analysis of variance for ln C_{max} of four formulations of 2 x 120 mg diltiazem hydrochloride tablets for crossover design at $\alpha = 0.05$	62
23 Duncan's new multiple ranges test calculation for ln C_{max}	62
24 Time to peak plasma concentration (t_{max}) of diltiazem hydrochloride following oral administration of four formulations of 2 x 120 mg diltiazem hydrochloride tablets.....	63
25 Analysis of variance for t_{max} of four formulations of 2 x 120 mg diltiazem hydrochloride tablets for crossover design at $\alpha = 0.05$	64

LIST OF TABLES (CONTINUED)

Table	Page
26 Duncan's new multiple ranges test calculation for t_{\max}	64
27 Half-life ($t_{1/2}$) of diltiazem hydrochloride following oral administration of four formulations of 2 x 120 mg diltiazem hydrochloride tablets.....	65
28 Analysis of variance for $t_{1/2}$ of four formulations of 2 x 120 mg diltiazem hydrochloride tablets for crossover design at $\alpha = 0.05$	66
29 Pharmacokinetic parameters of diltiazem hydrochloride of 12 rabbits following oral administration of four formulations of 2 x 120 mg diltiazem hydrochloride tablets.....	67
30 Typical calibration curve data for determination of diltiazem hydrochloride in phosphate buffer pH 7.2 estimated using linear regression.....	75
31 Typical calibration curve data for determination of diltiazem hydrochloride in 0.1N hydrochloric acid estimated using linear regression.....	77
32 Typical calibration curve data for determination of diltiazem hydrochloride in water estimated using linear regression.....	79
33 Accuracy of analytical method for determination of diltiazem hydrochloride in phosphate buffer pH 7.2 (n=3).....	81
34 Within run precision of analytical method for determination of diltiazem hydrochloride in phosphate buffer pH 7.2 (n=3).....	81
35 Between run precision of analytical method for determination of diltiazem hydrochloride in phosphate buffer pH 7.2 (n=3).....	81
36 Accuracy of analytical method for determination of diltiazem hydrochloride in 0.1N hydrochloric acid pH 1.2 (n=3).....	82
37 Within run precision of analytical method for determination of diltiazem hydrochloride in 0.1N hydrochloric acid pH 1.2 (n=3).....	82
38 Between run precision of analytical method for determination of diltiazem hydrochloride in 0.1N hydrochloric acid pH 1.2 (n=3).....	82
39 Accuracy of analytical method for determination of diltiazem hydrochloride in water (n=3).....	83

LIST OF TABLES (CONTINUED)

Table	Page
40 Within run precision of analytical method for determination of diltiazem hydrochloride in water (n=3).....	83
41 Between run precision of analytical method for determination of diltiazem hydrochloride in water (n=3).....	83
42 Linearity of analytical method for determination of diltiazem hydrochloride in plasma (n=3).....	84
43 Percent recovery of analytical method for determination of diltiazem hydrochloride in plasma (n=3).....	84
44 Within-run precision of analytical method for determination of diltiazem hydrochloride in plasma.....	85
45 Between-run precision of analytical method for determination of diltiazem hydrochloride in plasma.....	85



 ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

Figure		Page
1	Chemical structure of hydroxypropylmethylcellulose.....	3
2	Chemical structure of xanthan gum.....	4
3	Chemical structure of diltiazem hydrochloride.....	8
4	Drug release profiles of diltiazem hydrochloride of each formulation in phosphate buffer pH 7.2 during preliminary study.....	29
5	Drug release profiles of diltiazem hydrochloride of each formulation in phosphate buffer pH 7.2 during varied concentration of polymers.....	39
6	Drug release profiles of diltiazem hydrochloride of each formulation in phosphate buffer pH 7.2 in scale up study.....	39
7	Drug release profiles of diltiazem hydrochloride of each formulation in 0.1N hydrochloric acid pH 1.2 in scale up study.....	40
8	Drug release profiles of diltiazem hydrochloride of each formulation in water in scale up study.....	40
9	Effect of polymer on Drug release profiles of diltiazem hydrochloride tablets in water.....	41
10	Effect of filler on Drug release profiles of diltiazem hydrochloride tablets in water.....	41
11	High performance liquid chromatograms of blank plasma (A) and peak of diltiazem hydrochloride (B) and ethylparaben (C)	44
12	Plasma concentration – time profiles of diltiazem hydrochloride in rabbit no. 1.....	52
13	Plasma concentration – time profiles of diltiazem hydrochloride in rabbit no. 2.....	52
14	Plasma concentration – time profiles of diltiazem hydrochloride in rabbit no. 3.....	53
15	Plasma concentration – time profiles of diltiazem hydrochloride in rabbit no. 4.....	53

LIST OF FIGURES (CONTINUED)

Figure	Page
16 Plasma concentration – time profiles of diltiazem hydrochloride in rabbit no. 5.....	54
17 Plasma concentration – time profiles of diltiazem hydrochloride in rabbit no. 6.....	54
18 Plasma concentration – time profiles of diltiazem hydrochloride in rabbit no. 7.....	55
19 Plasma concentration – time profiles of diltiazem hydrochloride in rabbit no. 8.....	55
20 Plasma concentration – time profiles of diltiazem hydrochloride in rabbit no. 9.....	56
21 Plasma concentration – time profiles of diltiazem hydrochloride in rabbit no. 10.....	56
22 Plasma concentration – time profiles of diltiazem hydrochloride in rabbit no. 11.....	57
23 Plasma concentration – time profiles of diltiazem hydrochloride in rabbit no. 12.....	57
24 Average plasma concentration of diltiazem hydrochloride of each formulation in 12 rabbits following oral administration of 2x120 mg diltiazem hydrochloride tablets.....	58
25 Typical calibration curve for determination of diltiazem hydrochloride in phosphate buffer pH 7.2.....	76
26 Typical calibration curve for determination of diltiazem hydrochloride in 0.1N hydrochloric acid pH 1.2.....	78
27 Typical calibration curve for determination of diltiazem hydrochloride in water.....	80
28 The ultraviolet spectrum of diltiazem hydrochloride at the maximum wavelength of 237 nm in phosphate buffer pH 7.2.....	86

LIST OF FIGURES (CONTINUED)

Figure	Page
29 The ultraviolet spectrum of diltiazem hydrochloride at the maximum wavelength of 237 nm in 0.1N hydrochloric acid pH 1.2.....	86
30 The ultraviolet spectrum of diltiazem hydrochloride at the maximum wavelength of 237 nm in water.....	87
31 Typical calibration curve for determination of diltiazem hydrochloride in plasma.....	87



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF ABBREVIATIONS

AUC	=	area under the plasma concentration-time curve
cps	=	centipoise (s)
C_{\max}	=	peak plasma concentration
cm	=	centimeter
C.V.	=	coefficient of variation
°C	=	degree Celcius
HPMC	=	hydroxypropylmethylcellulose
hr	=	hour
K	=	elimination rate constant
kg	=	kilogram
L	=	liter
% L.A.	=	percent labeled amount
M	=	molar
mcg	=	microgram
mcl	=	microliter
mg	=	milligram
min	=	min
mL	=	milliliter
mm	=	millimeter
ng	=	nanogram
r.p.m.	=	revolution per minute
S.D.	=	standard deviation
t_{\max}	=	time to peak plasma concentration
$t_{1/2}$	=	half-life
USP	=	United States Pharmacopoeia
UV	=	ultraviolet
W/V	=	weight by volume
XG	=	xanthan gum
90% CI	=	90 percent confidence interval