การพัฒนาและประเมินระบบนำส่งยาทางผิวหนังของดิลไทอะเซมไฮโดรคลอไรด์

นาย เอกพล ลิ้มพงษา

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรดุษฎีบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2548

ISBN 974-14-3813-3

DEVELOPMENT AND EVALUATION OF DILTIAZEM HYDROCHLORIDE TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEMS

Mr. Ekapol Limpongsa

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 2005
ISBN 974-14-3813-3

Thesis Title	Development and Evaluation of Diltiazem Hydrochloride Transdermal Delivery Systems
By	Mr. Ekapol Limpongsa
Filed of study	Pharmaceutics
Thesis Advisor	Associate Professor Kraisri Umprayn, Ph.D.

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

Pornpen Pramyothi
.....Dean of the Faculty of Pharmaceutical Sciences

(Associate Professor Pornpen Pramyothin, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

Porntip Nimmannitya
..... Chairman

(Associate Professor Porntip Nimmannitya, M.Sc. in Pharm)

Kraisri Umprayn
..... Thesis Advisor

(Associate Professor Kraisri Umprayn, Ph.D.)

Suchada Chutimaworapan
..... Member

(Associate Professor Suchada Chutimaworapan, Ph.D.)

Panida Vayumhasuwan
..... Member

(Assistant Professor Panida Vayumhasuwan, Ph.D.)

J. Chatchawalsaisin
..... Member

(Jittima Chatchawalsaisin, Ph.D.)

เอกพล ลิ้มพงษา : การพัฒนาและประเมินระบบนำส่งยาทางผิวหนังของดิลไทอะเซม ไฮโดรคลอไรด์ (DEVELOPMENT AND EVALUATION OF DILTIAZEM HYDROCHLORIDE TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEMS) อ. ที่ปรึกษา : รศ.ดร. ไกรสีห์ อัมพรายน์, 130 หน้า. ISBN 974-14-3813-3

การพัฒนาระบบนำส่งยาทางผิวหนังชนิดควบคุมการแพร่ด้วยเมทริกซ์ของดิลไทอะเซม ไฮโดรคลอไรด์ เพื่อยืดการปลดปล่อย จากการศึกษาผลของ อัตราส่วนระหว่างไฮดรอกซีโพรพิล เมธิลเซลลูโลสกับ เอธิลเซลลูโลส ต่อ ความหนาและคุณสมบัติเชิงกลของฟิล์ม พบว่าทั้งอัตราส่วนระหว่าง พอลิเมอร์และชนิดของพลาสติไซเซอร์ ไม่ส่งผลต่อความหนาของฟิล์ม แต่กลับส่งผลต่อคุณสมบัติเชิงกลของฟิล์ม ฟิล์มที่มีอัตราส่วนระหว่างพอลิเมอร์และชนิดของพลาสติไซเซอร์ต่างกัน จะมีปริมาณยาต่างกัน ผลการประเมินความเข้ากันได้โดยเทียบความใสและภาพบริเวณผิวของฟิล์ม พบว่า ฟิล์มที่มีอัตราส่วนของเอธิลเซลลูโลสร้อยละ 60 ของน้ำหนักพอลิเมอร์ทั้งหมดจะเกิดการแยกของฟิล์ม ความเข้ากันได้ของฟิล์มยังขึ้นอยู่กับชนิดของสารเพิ่มการซึมผ่าน และยังพบว่า อัตราส่วนระหว่างพอลิเมอร์และชนิดของสารเพิ่มการซึมผ่าน มีผลต่อการดูดความชื้นของฟิล์ม ผลที่ได้จากขั้นการพัฒนาสูตรตำรับสัมพันธ์กับผลศึกษาการปลดปล่อยยาแบบภายนอกกายจะนำไป ใช้ในการคัดเลือกสูตรตำรับที่จะทดสอบในขั้นตอนศึกษาการซึมผ่านผิวหนังแบบภายนอกกาย นำผลทดสอบที่ได้ไปคำนวณหาพารามิเตอร์ของการซึมผ่านผิวหนัง สุดท้าย จึงได้ระบบนำส่งยาทางผิวหนังที่เหมาะสมสำหรับดิลไทอะเซมไฮโดรคลอไรด์ ซึ่งเตรียมจาก ไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลสกับเอธิลเซลลูโลส อัตราส่วน 8 ต่อ 2 ใช้ ไดบิวทิลพทาเลตเป็นพลาสติไซเซอร์ และมี ไอโซโพรพิลไมริสเตต ไอโซโพรพิลพาล์มมิเตต และ ทวีน 80 เป็นสารเพิ่มการซึมผ่าน

สาขาวิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่อนิสิต เอกพล ลิ้มพงษา

ปีการศึกษา 2548 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ไกรสีห์ อัมพรายน์

##4376965633: MAJOR PHARMACEUTICS
KEYWORD : DILTIAZEM HYDROCHLORIDE/ TRANSDERMAL/ DELIVERY/ PIG EAR SKIN/ PERMEATION

EKAPOL LIMPONGSA : DEVELOPMENT AND EVALUATION OF DILTIAZEM HYDROCHLORIDE TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEMS. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. KRAISRI UMPRAYN, Ph.D., 130 pp. ISBN 974-14-3813-3.

The polymer matrix diffusion-controlled transdermal drug delivery systems were developed for sustained-release of diltiazem hydrochloride. The effect of various ratios of hydroxypropyl methylcellulose : ethylcellulose and types of plasticizer on the thickness and the mechanical properties were studied. It was found that the film thickness was not affected by both the polymeric ratios and plasticizer types, in the contrast with the mechanical properties. The drug contents with various polymeric ratios and the enhancer types were difference. The compatibilities of the ingredients in the film formulation were evaluated based on the transparency and the surface topography. The increasing of ethylcellulose ratio to 60% of total polymer weight resulted in separation of the film surface. Variety of enhancers affected the compatibility of the ingredients in the film formulations. Moisture uptake had also been tested. It was found that both the polymeric ratio and enhancer types affected the percentage of moisture uptake. The *in vitro* drug release and *in vitro* skin permeation of diltiazem hydrochloride were conducted. The relationship between formulation development and *in vitro* drug release study brought to the chosen formulations. The results from *in vitro* permeation study had been used in selection of the appropriate film formulations of diltiazem hydrochloride. The skin permeation parameter composed from the result calculation. Finally, the suitable transdermal drug delivery systems have been developed. The final film formulation including hydroxypropyl methylcellulose : ethylcellulose at the ratio of 8:2, dibutyl phthalate, and enhancers such as isopropyl myristate, isopropyl palmitate, and Tween 80.

Field of study Pharmaceutics Student's signature Ekapol Limpongsa

Academic year 2005 Advisor's signature Kraisri Umprayn

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor, Associate Professor Kraisri Umprayn, Ph.D. for his invaluable advice, profound instruction and encouragement throughout this study. His kindness, patience, and understanding are also deeply appreciated.

I also wish to express my deep appreciation to thesis committee for spending their valuable times on my thesis and for their discussion and invaluable comments.

Grateful acknowledgement is expressed to Siam Pharmaceutical Co., Ltd. for kind provision of diltiazem hydrochloride and Rama Product Co., Ltd. for supporting Methocel® K4M used in this study.

A special appreciation is also given to the Graduate School, Chulalongkorn University for granting partial financial support to fulfil this investigation. Other support is provided from Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khonkaen University and grateful acknowledgement is also given.

The other special acknowledgements are given to all members in the Department of Manufacturing Pharmacy and my friends for their kind assistance.

And most of all, I would like to express my infinite thanks and deepest gratitude to my parents for their endless love, encouragement, care and understanding.

CONTENTS

LIST OF TABLES

LIST OF FIGURES

Figure **Page**

Figure **Page**

LIST OF ABBREVIATIONS

°C	degree celsius (centigrade)
cm	centimeter (s)
cm^2	square centimeter (s)
cP	centipoises (s)
D	diffusion coefficient or diffusivity
DBP	dibutyl phthalate
DEP	diethyl phthalate
DTZ	diltiazem
e.g.	exampli gratia, for example
EC	ethylcellulose
et al.	et alii, and others
g	gram (s)
GI	gastrointestinal
HCl	hydrochloric acid or hydrochloride salt
HPLC	high performance liquid chromatography
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose
hr	hour (s)
i.e.	id est, that is
IPM	isopropyl myristate
IPP	isopropyl palmitate
IR	infrared
IV	intravenous
J_{ss}	steady state flux
K	partition coefficient
L	liter (s)
m^2	square meter (s)

min	minute (s)
mg	milligram (s)
ml	milliliter (s)
m_p	melting point
mPa.s	millipascal per second (s)
MW	molecular weight
N	normality or normal
nm	nanometer (s)
NMP	N-methyl-2-pyrrolidone
OA	oleic acid
P_{app}	apparent permeation coefficient
PEG	polyethylene glycol 400
PG	propylene glycol
pH	the negative logarithm of the hydrogen ion concentration
pK_a	the negative logarithm of the dissociation constant
qs.	make to volume
r^2	coefficient of correlation
%RH	percentage of relative humidity
s	second (s)
SD	standard deviation
SEM	scanning electron microscopy
sp. gr.	specific gravity
TDS	transdermal delivery system
TEC	triethyl citrate
T_{lag}	lag time
Tw	Tween 80
USP	The United States Pharmacopoeia

UTS	ultimate tensile strength
UV	ultraviolet
v/v	volume by volume
w/v	weight by volume
w/w	weight by weight
µg	microgram (s)
µm	micrometer (s), micron (s)