

การศึกษาคุณสมบัติการเป็นสารช่วยแตกกระจายตัวในขามะเด็ดของเนื้อผลลำลอง



นาย ธีรชัย ทิพย์ทินกร

ศูนย์วิทยทรัพยากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา ภาสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2533

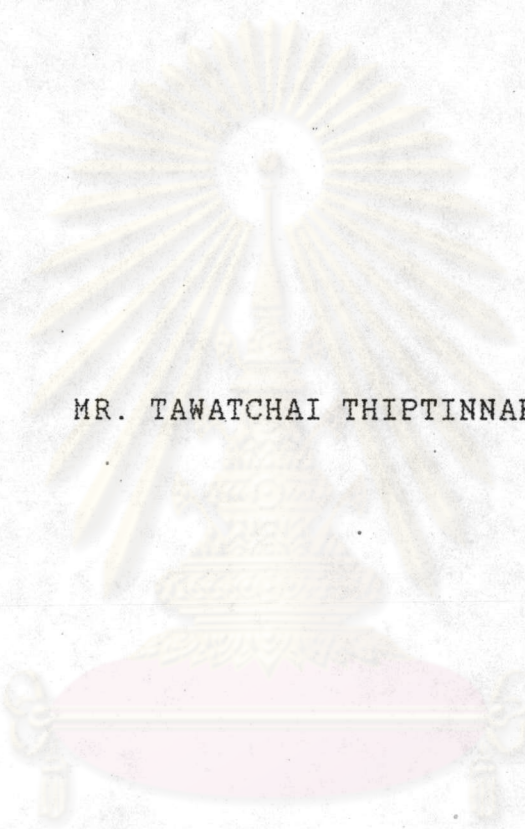
ISBN 974-578-179-7

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

017540

117445930

INVESTIGATION ON TABLET DISINTEGRATING PROPERTIES OF
THE FRUITPULP OF *Scaphium macropodum* BEUMÉE



MR. TAWATCHAI THIPTINNAKORN

คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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

Graduate School

Chulalongkorn University

1990

ISBN 974-578-179-7



Thesis Title Investigation on Tablet, Disintegrating
Properties of the Fruitpulp of *Scaphium*
macroprodum Beumée

By Mr. Tawatchai Thiptinnakorn

Department Manufacturing Pharmacy

Thesis Advisor Poj Kulvanich, Ph.D.

Thesis Co-Advisor Rapepol Bavovada, Ph.D.

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn
University in Partial Fulfillment of the Requirements for
the Master's Degree.

Thavorn Vajrabhaya
.....Dean of Graduate School
(Professor Thavorn Vajrabhaya, Ph.D.)

Thesis Committee

Preeya Atmiyanan Chairman
(Associate Professor Preeya Atmiyanan,
Docteur en Pharmacie)

P. KulvanichThesis Advisor
(Assistant Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

Rapepol BavovadaThesis Co-Advisor
(Assistant Professor Rapepol Bavovada, Ph.D.)

Parunee ThanomkiatMember
(Associate Professor Parunee Thanomkiat, M.Pharm.St.)

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

พิมพ์ต้นฉบับบทความวิจัยวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

ตัวชี้ย วิทยานิพนธ์ : การศึกษาคุณสมบัติการเป็นสารช่วยแตกกระจายตัวในยาเม็ดของเนื้อ
ผลสำรอง (INVESTIGATION ON TABLET DISINTEGRATING PROPERTIES
OF THE FRUITPULP OF *Scaphium macropodum* BEUMÉE) อ. ที่ปรึกษา :
ผศ.ดร. พจน์ กุลวานิช, อ. ที่ปรึกษาร่วม : ผศ.ดร. รพีพล ภโวาท, 169 หน้า.
ISBN 974-578-179-7

ศึกษาคุณสมบัติและประสิทธิภาพการช่วยแตกกระจายของเนื้อผลสำรองในยาเม็ด เปรียบเทียบกับสารช่วยแตกกระจายตัวอื่นที่ใช้กันแพร่หลาย 6 ชนิด ได้แก่ corn starch, Kollidon CL^(R), Ac-Di-Sol^(R), Explotab^(R), ECG 505^(R), และ L-HPC โดยทดลองใช้ผงเนื้อผลสำรองเป็นสารช่วยแตกกระจายตัวที่ระดับความเข้มข้น 0.5, 1, 3 และ 5% สำหรับยาเม็ดผลิตด้วยวิธีตอกโดยตรงซึ่งมีสารเพิ่มปริมาณชนิดไม่ละลายน้ำ (dibasic calcium phosphate dihydrate) และชนิดละลายน้ำ (α -lactose monohydrate) เป็นส่วนประกอบ ตอกอัดยาเม็ดด้วยแรงระดับต่าง ๆ กัน คือ 1200, 1800, 2400, และ 3000 ปอนด์ นอกจากนี้ยังศึกษาผลต่อการละลายของยาเม็ดไฮโดรคอลลอยโรโธอไรด์ โดยมีสารเพิ่มปริมาณชนิดไม่ละลายน้ำและละลายน้ำเป็นส่วนประกอบเช่นเดียวกัน

ยาเม็ดชนิดไม่ละลายน้ำที่มีเนื้อผลสำรองจะดูดซับน้ำ (water uptake) ได้ในปริมาณสูง มีอัตราการเร็วการดูดน้ำสูงกว่าเมื่อใช้ corn starch แต่ต่ำกว่าเมื่อใช้สารช่วยแตกกระจายตัวอื่น ๆ ส่วนยาเม็ดชนิดละลายน้ำประกอบด้วยเนื้อผลสำรองระดับความเข้มข้นต่ำ จะดูดซับน้ำได้มากกว่าระดับความเข้มข้นสูง ผงเนื้อผลสำรองมีคุณสมบัติในการช่วยแตกกระจายตัวของยาเม็ด เวลาการแตกกระจายตัวของยาเม็ดชนิดไม่ละลายน้ำที่มีเนื้อผลสำรองระดับความเข้มข้น 0.5-1% จะแปรตามแรงตอกอัดเวลาการแตกกระจายตัวเร็วกว่าเมื่อใช้ corn starch และใกล้เคียงกับการใช้ L-HPC และ Kollidon CL^(R) เมื่อใช้เนื้อผลสำรองระดับความเข้มข้น 5% มีผลให้การแตกกระจายตัวของยาเม็ดช้ากว่าที่ระดับความเข้มข้น 1-3% ส่วนเวลาการแตกกระจายตัวของยาเม็ดชนิดละลายน้ำที่มีเนื้อผลสำรองระดับความเข้มข้น 0.5% ไม่ขึ้นอยู่กับแรงตอกอัด เมื่อใช้เนื้อผลสำรองในระดับความเข้มข้นมากกว่า 0.5% เวลาการแตกกระจายตัวช้าลง เนื้อผลสำรองให้ลักษณะการแตกกระจายตัวของยาเม็ดมีรูปแบบเหมือนกับยาเม็ด ซึ่งมี Explotab^(R) หรือ Ac-Di-Sol^(R) เป็นส่วนประกอบ กล่าวคือ ทำให้อนุภาคแกรนูลแตกแยกออกจากกันอย่างเห็นได้ชัด นอกจากนี้เนื้อผลสำรองระดับความเข้มข้นต่ำสามารถเพิ่มอัตราการละลายของยาเม็ดไฮโดรคอลลอยโรโธอไรด์



ภาควิชา เกษษุศาสตร์
สาขาวิชา
ปีการศึกษา 2533

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

TAWATCHAI THIPTINNAKORN : INVESTIGATION ON TABLET
DISINTEGRATING PROPERTIES OF THE FRUITPULP OF *Scaphium*
macropodium BEUMÉE. THESIS ADVISOR : ASSIST. PROF.

POJ KULVANICH, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR : ASSIST. PROF.
RAPEPOL BAVOVADA, Ph. D., 169 PP., ISBN 974-578-179-7

Disintegrating properties of *Scaphium* powders derived from the fruitpulp of *Scaphium macropodium* Beumée were investigated in comparison with commonly used disintegrants such as corn starch, Kollidon CL^(R), Ac-Di-Sol^(R), Explotab^(R), ECG 505^(R), and L-HPC. The concentrations of various disintegrants used were 0.5, 1, 3, and 5 % levels in both water insoluble (dibasic calcium phosphate dihydrate) and water soluble (α -lactose monohydrate) directly compressible diluents. Tablets were prepared by direct compression method at four different compressional forces of 1200, 1800, 2400, 3000 pounds. The effects of *Scaphium* powder on the dissolution rate of hydrochlorothiazide tablets containing water insoluble and water soluble diluents were also determined.

Water insoluble tablets with *Scaphium* powders exhibited higher rate and volume of water uptake than those with corn starch, but lower than those with the other disintegrants. For water soluble tablets, their rates and volumes of water uptake at low concentration of *Scaphium* powders were faster than those at high concentration. *Scaphium* powders possessed good disintegrating properties. The disintegration time of water insoluble tablet system containing *Scaphium* powders at concentrations of 0.5 and 1% were depended on compressional force. The disintegration time of tablets were shorter than those with corn starch and similar to those with L-HPC and Kollidon CL^(R) as disintegrants. At concentration of 5%, the disintegration time of tablets became longer than those of 1-3% levels. *Scaphium* powders exhibited good disintegrating properties at concentration of 0.5 % in water soluble system. The tablets with *Scaphium* powders showed disintegrating characteristics as same as the tablets with superdisintegrants e.g., Explotab^(R) or Ac-Di-Sol^(R) by disruption into primary particles. It was also found that *Scaphium* powder enhanced dissolution rate of hydrochlorothiazide tablets at low concentration.

ภาควิชา เกษษัตริศาสตร์
สาขาวิชา
ปีการศึกษา 2533

ลายมือชื่อนิสิต พล ทวีต

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา พล ทวีต

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม พล ทวีต



ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my deepest appreciation and grateful thanks to my advisor, Assistant Professor Dr. Poj Kulvanich, Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for his excellent supervision, interest, kind and meaningful guidance throughout this study.


I am very grateful of my co-advisor, Associate Professor Dr. Rapepol Bavovada, Department of Pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for his valuable advice, supervision, comment and helpful suggestion for this research.

My deepest sincere appreciation is extended to Assistant Professor Dr. Chairote Kunpanitchakit, Department of Mechanical Engineering, Faculty of Engineering Chulalongkorn University, for his valuable advices, assistances and the use of instruments with excellent facilities.

My special thanks is to Warner-Lambert (Thailand) Ltd., for kindly supporting of Tablettose^(R) in this experiment, to Jalaprathan Cement Co., Ltd., for helpful in particle size measurement, and to Pharmasant Laboratories Co., Ltd., for enormous helpful in supporting facilities.

I am indebted to Graduate School, Chulalongkorn University, for granting financial support to fulfill this investigation.

Finally, the special acknowledgement is given to all instructors, classmates and personnels in the Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for their assistance.



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



CONTENTS

	Page
ABSTRACT (THAI).....	iv
ABSTRACT (ENGLISH).....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
LIST OF TABLES.....	ix
LIST OF FIGURES.....	x
CHAPTER	
I GENERAL BACKGROUND.....	1
II EXPERIMENTAL.....	31
III RESULTS.....	50
IV DISCUSSION AND CONCLUSION.....	114
REFERENCES.....	127
APPENDICES.....	140
VITAE.....	169

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

Table		Page
1	Commonly Used Modern Disintegrants.....	7
2	Tablet Compositions for Evaluation of Disintegrant Efficacy.....	42
3	The Formulations of Hydrochlorothiazide Tablets Using S ₂ as Tablet Disintegrant...	43
4	The Chemical Compositions of S ₁ and S ₂	51
5	The Average Particle Size and Specific Surface Area of S ₁ and S ₂	53
6	Physical Properties of S ₁ and S ₂	55
7	Disintegration Time of Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate Tablets with Different Disintegrants at Various Compression Pressures.....	100
8	Disintegration Time of α -Lactose Monohydrate Tablets with Different Disintegrants at Various Compression Pressures.....	101
9	Physical Properties of Hydrochlorothiazide Tablets with S ₂ in Various Diluents.....	105
10	Content Uniformity and Percent Labeled Amount of Hydrochlorothiazide Tablets with S ₂ in Various Diluents.....	106

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

Figure		Page
1	Diagrammatic Representation of Apparatus for Measurement of Swelling Rate.....	27
2	Schematic Drawing of the Instrumented Tablet Machine.....	38
3	Function Block Diagram of Press and Associated Measuring System.....	40
4	Photograph of Apparatus Set up for Determination of Water Uptake of Tablets..	46
5	Diagrammatic Representation of Apparatus for Determination of Water Uptake of Tablets..	46
6	Electron Photomicrograph of S_1	52
7	Electron Photomicrograph of S_2	52
8	Moisture Sorption Profiles of S_1 and S_2 ...	56
9	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate without Disintegrant at Different Compressional Forces.....	60
10	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate without Disintegrant at Different Compressional Forces.....	60
11	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 0.5% of S_1 at Different Compressional Forces.....	61
12	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 1% of S_1 at Different Compressional Forces.....	61
13	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 3% of S_1 at Different Compressional Forces.....	62
14	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 5% of S_1 at Different Compressional Forces.....	62

Figure		Page
15	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 0.5% of S_1 at Different Compressional Forces.....	64
16	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 1% of S_1 at Different Compressional Forces.....	64
17	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 3% of S_1 at Different Compressional Forces.....	65
18	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 5% of S_1 at Different Compressional Forces.....	65
19	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 0.5% of S_2 at Different Compressional Forces.....	66
20	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 1% of S_2 at Different Compressional Forces.....	66
21	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 3% of S_2 at Different Compressional Forces.....	67
22	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 5% of S_2 at Different Compressional Forces.....	67
23	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 0.5% of S_2 at Different Compressional Forces.....	69
24	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 1% of S_2 at Different Compressional Forces.....	69
25	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 3% of S_2 at Different Compressional Forces.....	70
26	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 5% of S_2 at Different Compressional Forces.....	70

Figure		Page
27	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 0.5% of Ac-Di-Sol ^(R) at Different Compressional Forces.....	71
28	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 1% of Ac-Di-Sol ^(R) at Different Compressional Forces.....	71
29	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 3% of Ac-Di-Sol ^(R) at Different Compressional Forces.....	72
30	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 5% of Ac-Di-Sol ^(R) at Different Compressional Forces.....	72
31	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 0.5% of Ac-Di-Sol ^(R) at Different Compressional Forces...	73
32	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 1% of Ac-Di-Sol ^(R) at Different Compressional Forces...	73
33	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 3% of Ac-Di-Sol ^(R) at Different Compressional Forces...	74
34	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 5% of Ac-Di-Sol ^(R) at Different Compressional Forces...	74
35	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 0.5% of Corn Starch at Different Compressional Forces.....	76
36	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 1% of Corn Starch at Different Compressional Forces.....	76
37	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 3% of Corn Starch at Different Compressional Forces.....	77

Figure		Page
38	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 5% of Corn Starch at Different Compressional Forces.....	77
39	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 0.5% of Corn Starch at Different Compressional Forces..	78
40	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 1% of Corn Starch at Different Compressional Forces..	78
41	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 3% of Corn Starch at Different Compressional Forces..	79
42	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 5% of Corn Starch at Different Compressional Forces..	79
43	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 0.5% of ECG 505 ^(R) at Different Compressional Forces.....	81
44	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 1% of ECG 505 ^(R) at Different Compressional Forces.....	81
45	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 3% of ECG 505 ^(R) at Different Compressional Forces.....	82
46	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 5% of ECG 505 ^(R) at Different Compressional Forces.....	82
47	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 0.5% of ECG 505 ^(R) at Different Compressional Forces...	83
48	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 1% of ECG 505 ^(R) at Different Compressional Forces...	83
49	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 3% of ECG 505 ^(R) at Different Compressional Forces...	84

Figure		Page
50	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 5% of ECG 505 ^(R) at Different Compressional Forces...	84
51	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 0.5% of Explotab ^(R) at Different Compressional Forces.....	86
52	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 1% of Explotab ^(R) at Different Compressional Forces.....	86
53	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 3% of Explotab ^(R) at Different Compressional Forces.....	87
54	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 5% of Explotab ^(R) at Different Compressional Forces.....	87
55	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 0.5% of Explotab ^(R) at Different Compressional Forces.....	88
56	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 1% of Explotab ^(R) at Different Compressional Forces.....	88
57	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 3% of Explotab ^(R) at Different Compressional Forces.....	89
58	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 5% of Explotab ^(R) at Different Compressional Forces.....	89
59	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 0.5% of Kollidon CL ^(R) at Different Compressional Forces.....	91
60	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 1% of Kollidon CL ^(R) at Different Compressional Forces.....	91

Figure		Page
61	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 3% of Kollidon CL ^(R) at Different Compressional Forces.....	92
62	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 5% of Kollidon CL ^(R) at Different Compressional Forces.....	92
63	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 0.5% of Kollidon CL ^(R) at Different Compressional Forces...	93
64	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 1% of Kollidon CL ^(R) at Different Compressional Forces...	93
65	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 3% of Kollidon CL ^(R) at Different Compressional Forces...	94
66	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 5% of Kollidon CL ^(R) at Different Compressional Forces...	94
67	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 0.5% of L-HPC at Different Compressional Forces.....	96
68	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 1% of L-HPC at Different Compressional Forces.....	96
69	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 3% of L-HPC at Different Compressional Forces.....	97
70	Water Uptake Profiles of Tablets Made from Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate with 5% of L-HPC at Different Compressional Forces.....	97
71	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 0.5% of L-HPC at Different Compressional Forces.....	98

Figure		Page
72	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 1% of L-HPC at Different Compressional Forces.....	98
73	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 3% of L-HPC at Different Compressional Forces.....	99
74	Water Uptake Profiles of Tablets Made from α -Lactose Monohydrate with 5% of L-HPC at Different Compressional Forces.....	99
75	Dissolution Profiles of Hydrochlorothiazide from Hydrochlorothiazide Tablets Containing S_2 and Dibasic Calcium Phosphate Dihydrate as Disintegrant and Diluent, Respectively..	107
76	Dissolution Profiles of Hydrochlorothiazide from Hydrochlorothiazide Tablets Containing S_2 and α -Lactose Monohydrate as Disintegrant and Diluent, Respectively....	107
77	Photographs of Disintegrating Characteristics of Tablets Containing Different Disintegrant Materials.....	111

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย