

ตำรับยาเม็คแอสไทรินออกฤทธิ์นาน : ผลของ methylcellulose ต่ออัตราการละลายตัว



นางสาวพรณวิภา ตันติศักดิ์

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา เกษัตริศาสตร์มหาบัณฑิต

ภาควิชา เกษัตริศาสตร์

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2528

ISBN 974-564-539-7

009693

I 16628652

FORMULATION OF SUSTAINED RELEASE ASPIRIN TABLETS:
EFFECT OF METHYLCELLULOSE ON DISSOLUTION RATE



MISS PANVIPA TANTISAK

ศูนย์วิทยทรัพยากร
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

1985

Thesis Title Formulation of Sustained Release Aspirin Tablets :
Effect of Methylcellulose on Dissolution Rate
By Miss Panvipa Tantisak
Department Manufacturing Pharmacy
Thesis Advisor Garnpimol Chongsathien, Ph.D.



Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University
in partial fulfillment of the requirements for the Master's degree

..... *S. Bunnag* Dean of Graduate School
(Associate Professor Supradit Bunnag, Ph.D.)

Thesis Committee

..... *Pisidhi Sudhi-Aromna* Chairman
(Professor Captain Pisidhi Sudhi-Aromna RTN.)

..... *Vanee Krisnamis* Member
(Associate Professor Vanee Krisnamis)

..... *Narong Sarisuta* Member
(Assistant Professor Narong Sarisuta, Ph.D.)

..... *Garnpimol Chongsathien* Member
(Dr. Garnpimol Chongsathien)

หัวข้อวิทยานิพนธ์ คำรับยาเม็ดแอสไพรินออกฤทธิ์นาน :
 ผลของ methylcellulose ต่ออัตราการละลายตัว
 ชื่อผู้ผลิต นางสาวพรรณวิภา ดันติศักดิ์
 อาจารย์ที่ปรึกษา ดร. กาญจน์พิมพ์ล จงเสถียร
 ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม
 ปีการศึกษา 2527

บทคัดย่อ



การเตรียมยาเม็ดแอสไพรินออกฤทธิ์นาน (sustained release aspirin tablets) มีจุดมุ่งหมายเพื่อศึกษาอิทธิพลของ methylcellulose (Methocel A) ซึ่งใช้เป็น rate retarding agent ต่อการปลดปล่อยของแอสไพริน โดยใช้ methylcellulose เกรดและความเข้มข้นต่าง ๆ กัน ใช้ P.V.P. K-30 เป็นสารยึดเกาะ (binder) และเน้นกระบวนการผลิตแบบ matrix (matrix dosage form)

จากการศึกษาอัตราการละลาย พบว่า P.V.P. K-30 เพียงตัวเดียวก็สามารถลดอัตราการปลดปล่อยของ aspirin ได้ อย่างไรก็ตาม การเพิ่มความเข้มข้นของ P.V.P. K-30 ไม่มีผลต่ออัตราการละลายของแอสไพรินอย่างมีนัยสำคัญ การใช้ Methocel A ร่วมกับ P.V.P. K-30 ทำให้แอสไพรินสามารถออกฤทธิ์นานถึง 8 ชั่วโมง การเพิ่มความเข้มข้นของ Methocel A เกรดต่าง ๆ จะมีผลลดอัตราการละลายของแอสไพริน และการเพิ่ม degree of polymerization ของ Methocel A จะลดอัตราการละลายของแอสไพริน ยกเว้น Methocel A-15C พบว่า Methocel A-15C ในปริมาณ 5 % ของน้ำหนักตัวยาคือเป็นเกรด และปริมาณที่เหมาะสมที่สุดในการเตรียมยาเม็ดแอสไพรินออกฤทธิ์นาน

สรุปได้ว่า ใน simulated gastric fluid นั้น การปลดปล่อยแอสไพรินออกจาก matrix (matrix dosage form) มีกลไกการปลดปล่อยที่เด่นชัดเป็นแบบ dissolution controlled mechanism สำหรับใน simulated intestinal fluid กลไกการปลดปล่อยแบบ diffusion controlled mechanism จะเด่นชัดกว่า พบว่า การใช้สาร polymer เพียงตัวเดียวเป็น rate retarding agent ในตำรับนั้น จะไม่มีคุณสมบัติอย่างสมบูรณ์ที่จะทำให้การปลดปล่อยของตัวยาคอกจากเม็ดยาในอัตราที่คงที่ตลอดเวลา

but in simulated intestinal fluid, the predominant mechanism was diffusion controlled. It was also found that an individual polymer as a rate retarding agent did not attain the complete property to release drug from matrix dosage form in a constant rate.



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ACKNOWLEDGEMENT

I wish to express my warmest thanks and gratitude to my family, especially my father and my mother, for their support and encouragement.

To my advisor Dr. Garnpimol Chongsathien, I would like to express my deep and sincere gratitude and appreciation not only for her support, guidance, assistance, and inspiration but also for her cooperation, understanding, and allowing me the freedom of investigation during the course of this study. I will forever be indebted to her.

Sincere thanks and appreciation are expressed to Mr. Sukum Thanarojpradit, senior marketing executive of Monsento Thailand Ltd., and Mr. Chai Tancanskul, chemical representative of Dow Chemical Company for giving aspirin powder and Methocel A to study in this research.

A special gratitude is extended to my fellow graduate students especially Mr. Samphand Chatkriseri for their assistance, friendship and moral support that always kept me going in times of hardship.

Finally, I gratefully acknowledge the help and encouragement received from scores of individuals, too numerous to mention by name.

CONTENTS



	Page
THAI ABSTRACT	iv
ENGLISH ABSTRACT	v
ACKNOWLEDGEMENTS	vii
LIST OF TABLES	ix
LIST OF FIGURES	xiii
CHAPTER	
I INTRODUCTION	1
II MATERIALS AND METHODS	28
III RESULTS	39
IV DISCUSSION AND CONCLUSIONS	82
REFERENCES	100
VITA	108

LIST OF TABLES

Table	Page
1. Therapeutic uses and dose of aspirin.....	7
2. Properties of methylcellulose (Methocel A).....	12
3. Various grades and viscosity ranges of Methocel A.	14
4. Degree of substitution and typical weight percent of Methocel A.....	15
5. Composition of P.V.P. K-30 in aspirin tablets.....	30
6. Composition of Methocel A - 15LV and P.V.P. K-30 in aspirin tablets.....	31
7. Composition of Methocel A - 4C and P.V.P. K-30 in aspirin tablets.....	32
8. Composition of Methocel A - 15C and P.V.P. K-30 in aspirin tablets.....	33
9. Composition of Methocel A - 4M and P.V.P. K-30 in aspirin tablets.....	34
10. Weight variation of aspirin tablets.....	47
11. Hardness of aspirin tablets.....	48
12. Thickness of aspirin tablets.....	49

Table	Page
13. Disintegration time of aspirin tablets.....	50
14. The absorbance of standard solution of aspirin in simulated gastric fluid at 302 nm.....	53
15. The absorbance of standard solution of aspirin in simulated intestinal fluid at 302 nm.....	54
16. Dissolution rate of aspirin tablet (formulation # 1) in simulated gastric fluid for 3 hours and in simulated intestinal fluid for 5 hours at 37°C.....	57
17. Dissolution rate of aspirin tablet (formulation # 2) in simulated gastric fluid for 3 hours and in simulated intestinal fluid for 5 hours at 37°C.....	58
18. Dissolution rate of aspirin tablet (formulation # 3) in simulated gastric fluid for 3 hours and in simulated intestinal fluid for 5 hours at 37°C.....	59
19. Dissolution rate of aspirin tablet (formulation # 4) in simulated gastric fluid for 3 hours and in simulated intestinal fluid for 5 hours at 37°C.....	60
20. Dissolution rate of aspirin tablet (formulation # 5) in simulated gastric fluid for 3 hours and in simulated intestinal fluid for 5 hours at 37°C.....	61

Table	Page
21. Dissolution rate of aspirin tablet (formulation # 6) in simulated gastric fluid for 3 hours and in simulated intestinal fluid for 5 hours at 37°C.....	63
22. Dissolution rate of aspirin tablet (formulation # 7) in simulated gastric fluid for 3 hours and in simulated intestinal fluid for 5 hours at 37°C.....	64
23. Dissolution rate of aspirin tablet (formulation # 8) in simulated gastric fluid for 3 hours and in simulated intestinal fluid for 5 hours at 37°C.....	65
24. Dissolution rate of aspirin tablet (formulation # 9) in simulated gastric fluid for 3 hours and in simulated intestinal fluid for 5 hours at 37°C.....	66
25. Dissolution rate of aspirin tablet (formulation # 10) in simulated gastric fluid for 3 hours and in simulated intestinal fluid for 5 hours at 37°C.....	67
26. Dissolution rate of aspirin tablet (formulation # 11) in simulated gastric fluid for 3 hours and in simulated intestinal fluid for 5 hours at 37°C.....	68
27. Dissolution rate of aspirin tablet (formulation # 12) in simulated gastric fluid for 3 hours and in simulated intestinal fluid for 5 hours at 37°C.....	69

Table	Page
28. Dissolution rate of aspirin tablet (formulation # 13) in simulated gastric fluid for 3 hours and in simulated intestinal fluid for 5 hours at 37°C.....	70
29. Dissolution rate of aspirin tablet (formulation # 14) in simulated gastric fluid for 3 hours and in simulated intestinal fluid for 5 hours at 37°C.....	71
30. Dissolution rate of aspirin tablet (formulation # 15) in simulated gastric fluid for 3 hours and in simulated intestinal fluid for 5 hours at 37°C.....	72
31. Dissolution rate of aspirin tablet (formulation # 16) in simulated gastric fluid for 3 hours and in simulated intestinal fluid for 5 hours at 37°C.....	73
32. Dissolution rate of aspirin tablet (formulation # 17) in simulated gastric fluid for 3 hours and in simulated intestinal fluid for 5 hours at 37°C.....	74

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

Figure	Page
1. Chemical structure of aspirin.....	5
2. Chemical structure of methylcellulose.....	11
3. Chemical structure of povidone.....	17
4. Process of dissolution of the drug.....	21
5. Top : Schematic representation of the stagnant film Bottom : Concentration gradient in film.....	26
6. Photomicrograph of aspirin powder at 200 x magnification.....	40
7. Photomicrograph of aspirin tablet at 1100 x magnification.....	40
8. Photomicrograph of Methocel A - 15 LV at 200 x magnification.....	41
9. Photomicrograph of Methocel A - 15 LV at 540 x magnification.....	41
10. Photomicrograph of Methocel A - 4C at 200 x magnification.....	42
11. Photomicrograph of Methocel A - 4C at 540 x magnification.....	42

Figure	Page
12. Photomicrograph of Methocel A - 15C at 200 x magnification.....	43
13. Photomicrograph of Methocel A - 15C at 540 x magnification.....	43
14. Photomicrograph of Methocel A - 4M at 200 x magnification.....	44
15. Photomicrograph of Methocel A - 4M at 540 x magnification.....	44
16. Photomicrograph of P.V.P. - K30 at 200 x magnification.....	45
17. Calibration curve of aspirin in simulated gastric fluid determined by spectrophotometer at 302 nm.	55
18. Calibration curve of aspirin in simulated intestinal fluid determined by spectrophotometer at 302 nm.	56
19. Effect of concentration of P.V.P. on dissolution of aspirin tablets in simulated gastric fluid for 3 hours and in simulated intestinal fluid for 5 hours at 37°C.....	62
20. Effect of concentration of Methocel A - 15LV on dissolution of aspirin tablets in simulated	

Figure	Page
gastric fluid for 3 hours and in simulated intestinal fluid for 5 hours at 37°C.....	75
21. Effect of concentration of Methocel A - 4C on dissolution of aspirin tablets in simulated gastric fluid for 3 hours and in simulated intestinal fluid for 5 hours at 37°C.....	76
22. Effect of concentration of Methocel A - 15C on dissolution of aspirin tablets in simulated gastric fluid for 3 hours and in simulated intestinal fluid for 5 hours at 37°C.....	77
23. Effect of concentration of Methocel A - 4M on dissolution of aspirin tablets in simulated gastric fluid for 3 hours and in simulated intestinal fluid for 5 hours at 37°C.....	78
24. Effect of various grades of 5% methylcellulose (Methocel A) on dissolution of aspirin tablets in simulated gastric fluid for 3 hours and in simulated intestinal fluid for 5 hours at 37°C.....	79
25. Effect of various grades of 10% methylcellulose (Methocel A) on dissolution of aspirin tablets in simulated gastric fluid for 3 hours and in simulated intestinal fluid for 5 hours at 37°C.....	80

Figure	Page
26. Effect of various grades of 15% methylcellulose (Methocel A) on dissolution of aspirin tablets in simulated gastric fluid for 3 hours and in simulated intestinal fluid for 5 hours at 37°C.....	81
27. Penetration of solvent into polymer and soluble crystalline material compared.....	88
28. Relationship between the content of aspirin release (Q) and the square root of time ($t_{1/2}$) from aspirin tablets containing various concentrations of Methocel A-15LV.....	91
29. Relationship between the content of aspirin release (Q) and the square root of time ($t_{1/2}$) from aspirin tablets containing various concentrations of Methocel A-4C.....	92
30. Relationship between the content of aspirin release (Q) and the square root of time ($t_{1/2}$) from aspirin tablets containing various concentrations of Methocel A-15C.....	93
31. Relationship between the content of aspirin release (Q) and the square root of time ($t_{1/2}$) from aspirin tablets containing various concentrations of Methocel A-4M.....	94