

การเพิ่มอัตราการผลิตของยาเม็ดเพรดนิโซโลน

โดยวิธีการผสมอย่างมีระเบียบ

นาย ชัชวาล พงษ์บริบูรณ์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2531

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ISBN 974-569-538-6

016929
i17425621

IMPROVING DISSOLUTION RATE OF PREDNISOLONE TABLET
BY ORDERED MIXING METHOD

Mr. Chaatchavan Pongboriboon

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

1988

ISBN 974-569-538-6

Thesis Title Improving Dissolution Rate of Prednisolone
 Tablet by Ordered Mixing Method
By Mr. Chaatchavan Pongboriboon
Department Manufacturing Pharmacy
Thesis Advisor Associate Professor Parunee Thanomkiat
Thesis Co-Advisor Assistant Professor Poj Kulvanich, 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

Pisidhi Sudhi-Aromana
-----Chairman
(Professor Captain Pisidhi Sudhi-Aromana RTN)

Parunee Thanomkiat
-----Thesis Advisor
(Associate Professor Parunee Thanomkiat)

Poj Kulvanich
-----Thesis Co-Advisor
(Assistant Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

Ubolthip Nimmannit
-----Member
(Assistant Professor Ubolthip Nimmannit, Ph.D.)

Kaisri Umprayn
-----Member
(Lecturer Kaisri Umprayn, Ph.D.)



ชัชวาล พงษ์บริบูรณ์ การเพิ่มอัตราการละลายของยาเม็ด เพรดนิโซโลน โดยวิธีการผสม
อย่างมีระเบียบ (IMPROVING DISSOLUTION RATE OF PREDNISOLONE TABLET BY
ORDERED MIXING METHOD) อ.ที่ปรึกษา รศ.ภารุณี ถนอมเกียรติ และ ผศ.ดร.พจน์
กุลวานิช. 83 หน้า

ยาเม็ด เพรดนิโซโลนได้เตรียมโดยวิธีการผสมอย่างมีระเบียบ โดยใช้สารเพิ่มปริมาณที่ดอก
ได้โดยตรงชนิดต่าง ๆ ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด สูตรตำรับที่ 1 ประกอบด้วยสารเพิ่มปริมาณชนิดเดียว คือ
Starch 1500 สูตรตำรับที่ 2 และที่ 3 ประกอบด้วยสารเพิ่มปริมาณสองชนิด คือ Elcema G. 250
กับ Starch 1500 และ Tablettose กับ Starch 1500 ตามลำดับในอัตราส่วน 77:20 สูตร
ตำรับทั้งสามนำมาทำการศึกษถึงความสม่ำเสมอของสารผสม เวลาในการผสม และการแยกของสาร
ผสมระหว่างการตอกเม็ด ยาเม็ดที่ได้นำมาศึกษาถึงความแข็ง เวลาในการแตกตัว และอัตราการละลาย
ของตัวยา จากนั้นนำมาทำการทดสอบความคงตัวทางด้านกายภาพ

จากการทดลองพบว่า สูตรตำรับที่ 2 ได้สารผสมที่มีความสม่ำเสมอของตัวยาดีที่สุดใน
(C.V.=1.69%) ในเวลา 20 นาที ส่วนสูตรตำรับที่ 3 และสูตรตำรับที่ 1 ได้สารผสมที่มีความสม่ำเสมอ
ของตัวยาดีที่สุดใน (C.V. = 1.0% และ C.V. = 3.10%) ในเวลา 30 นาที และ 60 นาที ตามลำดับ
สูตรตำรับที่ 2 เกิดการแยกของสารผสมระหว่างการตอกมากกว่าอีกสองสูตรตำรับ สูตรตำรับที่ 3 ได้
ยาเม็ดที่มีการแตกตัว และอัตราการละลายของตัวยาที่เร็วที่สุด รองลงมา คือ สูตรตำรับที่ 2 ส่วนสูตร
ตำรับที่ 1 ให้การแตกตัวที่ช้าที่สุด และอัตราการละลายของตัวยาดำมากที่สุด

ยาเม็ดทั้งสามสูตรตำรับ นำมาบรรจุใส่กระปุกโพลิสตีเรียน และ เก็บที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา
12 สัปดาห์ พบว่ามีความคงตัวทางกายภาพดี

ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม.....
สาขาวิชาเภสัชอุตสาหกรรม.....
ปีการศึกษา2531.....

ลายมือชื่อนิสิตชัชวาล พงษ์บริบูรณ์.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาภรณี ถนอมเกียรติ.....

CHAATCHAVAN PONGBORIBOON : IMPROVING DISSOLUTION RATE OF PREDNISOLONE TABLET BY ORDERED MIXING METHOD. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. PARUNEE THANOMKIAT AND ASSIST. PROF. POJ. KULVANICH, 83 PP.

Prednisolone tablets were prepared by ordered mixing method with various commercially direct compression vehicles. Formulation 1 contained a single drug carrier, Starch 1500, formulation 2 and 3 contained two direct compression vehicles ; Elcema G.250 and Starch 1500, and Tablettose and Starch 1500 respectively at ratio 77 : 20. The three formulations were studied on homogeneity of mixture, mixing time and ordered unit segregation during compression. The tablets were studied on hardness, disintegration time and drug dissolution rate. The physical stability was also tested.

The results show that formulation 2 gave the highest degree of homogeneity of the ordered mixture (C.V.= 1.69%) at 20 minutes mixing time while formulation 3 and formulation 1 gave the highest degree of homogeneity of the ordered mixture (C.V.= 1.0% and C.V.=3.10%) at 30 minutes and 60 minutes respectively. Formulation 2 gave the higher degree of ordered unit segregation than the other two formulations. Tablets from formulation 3 exhibited the fastest disintegration time and drug dissolution rate followed by formulation 2. Formulation 1 gave the slowest disintegration time and unsatisfied drug dissolution rate.

Upon storage in polystyrene jar at room temperature for 12 weeks, the three formulations of prednisolone tablets were physically stable.

ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม
สาขาวิชา เภสัชอุตสาหกรรม
ปีการศึกษา 2531

ลายมือชื่อนิสิต ชัยวัฒน์ ทองนพรัตน์
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา พญ. กนกนภัส

ACKNOWLEDGEMENT

My sincere gratitude is expressed to my respectful advisor, Associate Professor Parunee Thanomkiat for her helpful advices, guidance and encouragement throughout this study. With her valuable advices, enable me to carry out my thesis sucessfully to which I am indebt.

I would like to expressed my sincere thanks to my co-advisor, Assistant Professor Dr.Pot Kulvanich for his helpful advices during my thesis work.

My thanks goes to Mr. Visit Hanputpakdikul, Managing Director of Rama Production Company Limited for supporting me the diluents in this study.

Sincere thank to all instructors and personnel in the Department of Manufacturing Pharmacy for their assistance.

I am indebt to the Graduate School, Chulalongkorn University for granting financial support to fulfill this investigations.

Finally, my warm thanks goes to my beloved parents for their support and understanding.

CONTENTS

	page
ABSTRACT (Thai).....	iv
ABSTRACT (English).....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
LIST OF TABLES.....	viii
LIST OF FIGURES.....	xi
CHAPTER	
I. INTRODUCTION.....	1
II. MATERIALS AND METHODS.....	19
III. RESULTS.....	30
IV. DISCUSSION AND CONCLUSION.....	68
REFERENCES.....	78
VITAE.....	83

LIST OF TABLES

TABLE		page
1.	Experimental formulations of three differences mixing batches.....	23
2.	Particle size distribution data of Starch 1500	31
3.	Particle size distribution data of Elcema G.250	32
4.	Particle size distribution data of Tablettose	33
5.	Prednisolone content (%) in sample from ordered mixture of prednisolone with Starch 1500 (formulation 1) at various mixing time.....	40
6.	Prednisolone content (%) in sample from ordered mixture of prednisolone with Elcema G.250 and Starch 1500 (77:20) (formulation 2) at various mixing time.....	41
7.	Prednisolone content (%) in sample from ordered mixture of prednisolone with Tablettose and Starch 1500 (77:20) (formulation 3) at various mixing time.....	42
8.	Content uniformity of prednisolone tablets, using Starch 1500 as drug carrier (formulation 1).....	45
9.	Content uniformity of prednisolone tablets, using Elcema G.250 and Starch 1500 as drug carriers (formulation 2).....	46

TABLE (cont.)

page

10.	Content uniformity of prednisolone tablets, using Tablettose and Starch 1500 as drug carriers (formulation 3).....	47
11.	Evaluation of prednisolone direct compressed tablets for three differences formulations....	49
12.	Dissolution rate of prednisolone tablets prepared by direct compression containing Starch 1500 as drug carrier (formulation 1)...	51
13.	Dissolution rate of prednisolone tablets prepared by direct compression containing Elcema G.250 and Starch 1500 (77:20) as drug carriers (formulation 2).....	52
14.	Dissolution rate of prednisolone tablets prepared by direct compression containing Tablettose and Starch 1500 (77:20) as drug carriers (formulation 3).....	53
15.	Dissolution rate of prednisolone tablets prepared by wet granulation containing Elcema G.250 and Starch 1500 (77:20) as drug carriers (formulation 2).....	56
16.	Dissolution rate of prednisolone tablets prepared by wet granulation containing Tablettose and Starch 1500 (77:20) as drug carriers (formulation 3).....	57

TABLE (cont.)

page

17. Disintegration time of prednisolone direct compressed tablet, after stored in polystyrene jar at room temperature for a period of time.. 61
18. Hardness of prednisolone direct compressed tablets, after stored in polystyrene jar at room temperature for a period of time..... 61
19. Percent of prednisolone dissolved from tablets prepared by direct compression containing Starch 1500 as drug carrier (formulation 1), after stored in polystyrene jar at room for a period of time..... 62
20. Percent of prednisolone dissolved from tablets prepared by direct compression containing Elcema G.250 and Starch 1500 (77:20) as drug carriers (formulation 2), after stored in polystyrene jar at room temperature for a period of time..... 63
21. Percent of prednisolone dissolved from tablets prepared by direct compression containing Tablettose and Starch 1500 (77:20) as drug carriers (formulation 3), after atored in polystyrene jar at room temperature for a period of time..... 64

LIST OF FIGURES

FIGURE	page
1. Ordered unit of the adhesional ordered mixture	7
2. Diagram showing drug particle adhered (a) in a cleft on an excipient particle surface and (b) on a smooth excipient surface.....	11
3. Process involved when a tablet is exposed to fluid water.....	13
4. Standard curve plotting the concentration of prednisolone in absolute methanol versus absorbance at 242 nm.....	28
5. Standard curve plotting the concentration of prednisolone in deaerated distilled water versus absorbance at 242 nm.....	29
6. Scanning electron micrograph of micronized prednisolone ($\times 750$ magnification).....	35
7. Scanning electron micrograph of Starch 1500 ($\times 750$ magnification).....	35
8. Scanning electron micrograph of Elcema G.250 ($\times 350$ magnification).....	37
9. Scanning electron micrograph of Tablettose ($\times 1,500$ magnification).....	37

FIGURE (cont.)

page

- | | | |
|-----|--|----|
| 10. | Scanning electron micrograph of Starch 1500
after mixed for 50 minutes with 2.5%
prednisolone ($\times 750$ magnification)..... | 38 |
| 11. | Scanning electron micrograph of Elcema G.250
after mixed for 20 minutes with 2.5%
prednisolone ($\times 350$ magnification)..... | 38 |
| 12. | Scanning electron micrograph of Tablettose
after mixed for 50 minutes with 2.5%
prednisolone ($\times 500$ magnification)..... | 39 |
| 13. | Scanning electron micrograph of Tablettose
after mixed for 50 minutes with 2.5%
prednisolone ($\times 750$ magnification)..... | 39 |
| 14. | The mixing profile of prednisolone (2.5%)
with various drug carriers..... | 43 |
| 15. | Dissolution rate profiles of prednisolone
tablets prepared by direct compression
containing various drug carriers..... | 54 |
| 16. | Dissolution rate profiles of prednisolone
tablets prepared by wet granulation
containing various drug carriers..... | 58 |
| 17. | Comparison of the dissolution rate profiles of
prednisolone tablets prepared by direct
compression and by wet granulation with
various drug carriers..... | 59 |

FIGURE (cont.)

page

18. Dissolution rate profiles of prednisolone tablets prepared by direct compression containing Starch 1500 as drug carrier (formulation 1), after stored at room temperature for a period of time..... 65
19. Dissolution rate profiles of prednisolone tablets prepared by direct compression containing Elcema G.250 and Starch 1500 (77:20) as drug carriers (formulation 2), after stored at room temperature for a period of time..... 66
20. Dissolution rate profiles of prednisolone tablets prepared by direct compression containing Tablettose and Starch 1500 (77:20) as drug carriers (formulation 3), after stored at room temperature for a period of time..... 67