ผลของส่วนประกอบต่าง ๆ ที่ใช้ในการทำยาเม็ดต่ออัตราการละลายของพาราเซตามอล

นายพจน์ กุลวานิช

001809

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2522

I16590764

EFFECTS OF VARIOUS ADDITIVES USED IN TABLET FORMULATION ON DISSOLUTION RATE OF PARACETAMOL

Mr. Poj Kulvanich

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

1979

Thesis Title	Effects of Various Additives Used in Tablet Formulation on Dissolution Rate of Paracetamol
By	Mr. Poj Kulvanich
Department	Manufacturing Pharmacy
Thesis Advisors	Pakdee Pothisiri, Ph.D.
	Assistant Professor Vanee Krisnamis

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 Captian Pisidhi Sudhi-Aromna RTN.)

Plengvidhya, P. ..... Member

(Associate Professor Prachote Plengvidhya, Ph.D.)

Vanee Krisnamis ..... Member

(Assistant Professor Vanee Krisnamis)

Pakdee Pothisiri ..... Member

(Dr. Pakdee Pothisiri)

Copyright of the Graduate School, Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลของส่วนประกอบต่าง ๆ ที่ใช้ในการทำยาเม็ดต่ออัตราการละลายของพาราเซตามอล

ชื่อนิสิต นายพจน์ กุลวานิช

อาจารย์ที่ปรึกษา ดร.ภักดี โพธิศิริ
ผู้ช่วยศาสตราจารย์วาณี กฤษณมิษ

ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม

ปีการศึกษา 2521

หอสมุดกลาง จุฬาลงกรณมหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้ได้มุ่งความสนใจอยู่ที่การศึกษาหาความสำคัญและอิทธิพลที่มีต่อการละลายตัวของพาราเซตามอลของส่วนประกอบต่าง ๆ ที่ใช้ในการทำยาตอกเม็ด ซึ่งเน้นเฉพาะสารปรุงแต่ง(additive)แต่ละชนิด ณ ระดับความเข้มข้นต่าง ๆ กัน พร้อมทั้งผลเกิดจากการเปลี่ยนแปลงแรงตอกอัดระดับต่างกันด้วย โดยการใช้ตัววัด(parameter)ซึ่งสามารถนำมาเปรียบเทียบให้เห็นได้ชัดเจนคืออัตราการละลาย(dissolution rate)ของพาราเซตามอล ปริมาณของสารปรุงแต่งที่แปรเปลี่ยนไปในแต่ละส่วนผสมได้จำกัดเฉพาะในช่วงปริมาณที่ใช้เป็นส่วนประกอบของยาตอกเม็ดโดยทั่วไป ในการทดลองนี้ได้ใช้วิธีตรวจหาอัตราการละลายด้วยวิธี rotating diskโดยใช้เครื่องมือที่ออกแบบขึ้นเป็นพิเศษโดยเฉพาะ

จากผลการทดลองสามารถสรุปได้ว่า แลคโทส(lactose)และโพลีไวนีลไพโรลิโดน (polyvinylpyrrolidone)ไม่มีผลอย่างนัยสำคัญในการลดอัตราการละลายของพาราเซตามอล

การเพิ่มปริมาณของไมโครคริสตัลลินเซลลูโลส(microcrystalline cellulose) และแป้งเปียก (starch paste)มีผลทำให้อัตราการละลายลดลงอย่างรวดเร็ว

ทั้งทาลค์(talc)และแมกเนเซียมสเตียเรท(magnesium stearate) ทำให้อัตราการละลายลดลงอย่างเห็นได้ชัด แต่แมกเนเซียมสเตียเรทมีผลในการลดอัตราการละลายมากกว่าทาลค์ ทาลค์และแมกเนเซียมสเตียเรทไม่มีอิทธิพลเกี่ยวข้องร่วมกัน(Interaction) ในการลดอัตราการละลาย

แป้งข้าวโพด(corn starch)ไม่มีผลต่ออัตราการละลาย และวิธีการผสมโพลีไวนีลไพโรลลิโดนโดยการผสมแห้งก่อนแล้วเติมตัวทำละลายหรือใช้ในรูปสารละลายไม่มีผลแตกต่างกัน

แรงตอกอัดมีผลต่ออัตราการละลาย เฉพาะในกรณีของส่วนผสมที่มีไมโครคริสตัลลินเซลลูโลสในปริมาณสูง เมื่อเพิ่มแรงอัดมีผลให้อัตราการละลายลดลง.

Thesis Title Effects of Various Additives Used in Tablet Formulation on Dissolution Rate of Paracetamol

Name Mr. Poj Kulvanich

Thesis Advisors Pakdee Pothisiri, Ph.D.

Assistant Professor Vanee Krisanamis

Department Manufacturing Pharmacy

Academic Year 1978

ABSTRACT

The present studies are focusing on an elucidation of the influences of individual additives at various concentrations and compressional forces on dissolution behaviors of paracetamol. Dissolution rate is used as a comparative parameter to indicate the effects of these variable factors. Various concentrations of additives used in the experiments were varied in the range which was commonly employed in pharmaceutical industries of compressed tablet. Determination of dissolution rates were performed by rotating disk method using a specially designed apparatus.

On the basis of the experimental results it may be concluded as the following :

Lactose and polyvinylpyrrolidone had non-significant retarding effect on dissolution rate of paracetamol tablet.

An increase in the amount of microcrystalline cellulose and starch paste drastically reduced dissolution rate.

Both talc and magnesium stearate decreased the dissolution rate appreciably, but magnesium stearate had the more pronounced retarding effect. Effect produced by interaction of talc and magnesium stearate in combination was found to be non-significant.

Dry corn starch exerted no effect. No difference was detected in dissolution rate between dry mixing prior to activate with solvent and in solution adding of polyvinylpyrrolidone.

The compressional force exerted non-significant impact on dissolution rate except when compressed disk contained high concentration of microcrystalline cellulose which dissolution rate decreased with increasing compressional forces.

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude to Dr.Pakdee Pothisiri, Director of Technical Devision, Food and Drug Administration, Ministry of Public Health, for his helpful advice and encouragement throughout this study. I also wish to express my gratitude to Assistant Professor Vanee Krisnamis, Head of the Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for her encouragement and providing me with the opportunity to conduct this study programme.

My gratitude is extended to Professor M.L. Pranod Xumsaeng, Head of the Department of Food Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for the use of his spectrophotometer with excellent facilities.

I am grateful to Assistant Professor Dr. Sompol Prakongpan of the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Mahidol University, for his suggestion in fabricating compression die assembly.

This investigation was supported in part by a grant from the Graduate School, Chulalongkorn University, to which I am grateful.

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

CONTENTS

		Page
THAI ABSTRACT		iv
ENGLISH ABSTRACT		vi
ACKNOWLEDGEMENTS		viii
LIST OF TABLES		x
LIST OF FIGURES		xiii
CHAPTER		
I	INTRODUCTION	1
II	MATERIALS AND METHODS	21
III	RESULTS	35
IV	DISCUSSION AND CONCLUSIONS	56
REFERENCES		69
APPENDIX		77
VITA		93

หอสมุดกลาง จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

Table		Page
1.	Composition of Paracetamol-Diluent and Paracetamol -Lubricant Mixtures	23
2.	Composition of Drug-Binder Mixtures	24
3.	Combination of Talc and Magnesium Stearate Mixed with Granules	26
4.	Surface Volume Mean Diameter of Drug and Additives Determined by Microscopic Method.....	36
5.	Effect of Concentration of Additives on Intrinsic Dissolution Rate of Paracetamol from Paracetamol -Additive Mixtures Compressed at 2,000, 3,000, and 4,000 lb Using Compression Die Assembly.....	41
6.	Dissolution Rate of Paracetamol from Mixtures Containing Different Concentration of Dry Corn Starch Compressed at 2,000, 3,000, and 4,000 lb Using Compression Die Assembly.....	52
7.	The effect of Lubricants in Combination of Talc and Magnesium Stearate on Intrinsic Dissolution Rate of Paracetamol by Factorially Designed Experiment...	53

Table | Page

8. Analysis of Variance of a Factorial 54

9. The Regression Equations for Dissolution Rate of Paracetamol from Paracetamol-Additive Mixtures..... 62

10. The Absorbance of Standard Solution of Paracetamol at 244 nm..... 78

11. Dissolution Data by the Method of Nogami et al. in 50 ml of 0.1 N HCl at 37° from a Disk of 1.5 cm in Diameter Rotating at 200 rpm. 79

12. Dissolution Profiles of Paracetamol Compressed at 2,000, 3,000, and 4,000 lb Using Compression Die Assembly 80

13. Dissolution Profiles of Paracetamol from Paracetamol-Lactose Mixtures Compressed at 2,000, 3,000, and 4,000 lb..... 81

14. Dissolution Profiles of Paracetamol from Paracetamol-Microcrystalline Cellulose Mixtures Compressed at 2,000, 3,000, and 4,000 lb... 82

15. Dissolution Profiles of Paracetamol from Paracetamol-Magnesium Stearate Mixtures Compressed at 2,000, 3,000, and 4,000 lb 83

Table | Page

16. Dissolution Profiles of Paracetamol from Paracetamol-Talc Mixtures Compressed at 2,000, 3,000, and 4,000 lb. 85

17. Dissolution Profiles of Paracetamol from Paracetamol-Starch Paste(10 %w/w) Mixtures Compressed at 2,000, 3,000, and 4,000 lb. 87

18. Dissolution Profiles of Paracetamol from Paracetamol-Polyvinylpyrrolidone(in Solution) Mixtures Compressed at 3,000 and 4,000 lb. 89

19. Dissolution Profiles of Paracetamol from Paracetamol-Polyvinylpyrrolidone(Dry Adding) Compressed at 3,000 and 4,000 lb..... 90

20. Dissolution Profiles of Paracetamol from Granule-Dry Corn Starch Mixtures Compressed at 2,000, 3,000, and 4,000 lb..... 91

21. Dissolution Profile of Paracetamol from Paracetamol-Lubricants Mixtures(Combination of Magnesium Stearate and Talc) Compressed at 2,000 and 3,000 lb..... 92

LIST OF FIGURES

Figure		Page
1.	Top: Schematic representation of the stagnant film. Bottom : Concentration gradient in film.....	15
2.	A. Dissolution profile under non-sink condition. B. Dissolution profile under sink condition	18
3.	The schematic drawing and dimension in cm of compression die assembly	28
4.	The schematic drawing of outer casing assembly...	29
5.	The schematic representation of dissolution apparatus	31
6.	Dissolution behavior of paracetamol under non-sink condition as a function of time in 50 ml of 0.1 N HCl at 37° from a disk 1.5 cm in diameter compressed at 10,000 lb(4,464.3 kg) rotating at 200 rpm.....	37
7.	Finite difference diagram for dissolution of paracetamol plotted in accordance with Fig.6	38

Figure Page

8. Dissolution behaviors of paracetamol under sink condition at various compressional force in 250 ml of 0.1 N HCl at 37° rotating at 50 rpm using compression die assembly 40

9. Effect of concentration of lactose and compressional force on dissolution rate of paracetamol from paracetamol-lactose mixture ... 44

10. Effect of concentration of microcrystalline cellulose and compressional force on dissolution rate of paracetamol from paracetamol-microcrystalline cellulose mixture..... 45

11. Effect of concentration of magnesium stearate and compressional force on dissolution rate of paracetamol from paracetamol-magnesium stearate mixture..... 46

12. Effect of concentration of talc and compressional force on dissolution rate of paracetamol from paracetamol-talc mixture..... 47

Figure Page

13. Effect of concentration of 10 % w/w starch paste and compressional force on dissolution rate of paracetamol from paracetamol-starch paste mixture 49

14. Effect of concentration of polyvinylpyrrolidone (in solution) and compressional force on dissolution rate of paracetamol from paracetamol-polyvinylpyrrolidone mixture 50

15. Effect of concentration of microcrystalline cellulose and compressional force on dissolution rate of paracetamol plotted according to equation in Table 9. Top: quadratic equation, Bottom: exponential equation 64

16. Effect of concentration of magnesium stearate on dissolution rate of paracetamol at compressional force of 2,000, 3,000, and 4,000 lb plotted according to equation in Table 9. Top: quadratic equation, Bottom: exponential equation..... 65

17. Effect of concentration of talc on dissolution rate of paracetamol at compressional force of 2,000, 3,000, and 4,000 lb plotted according to equation in Table 9. Top: quadratic equation, Bottom:

Figure | Page

exponential equation 66

18. Effect of concentration of 10 % w/w starch paste on dissolution rate of paracetamol at compressional force of 2,000, 3,000, and 4,000 lb plotted according to equation in Table 9. Top: quadratic equation, Bottom: exponential equation 67