

การเพิ่มอัตราการผลิตของโอบูโปรเฟน โดยโซลิตีส์เพอร์สัน



นางสาวพินิตา อัครวิษยพันธ์

ศูนย์วิทยทรัพยากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2530


ISBN 974-568-098-2

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

012813

I 1029802L

INCREASE DISSOLUTION RATE OF IBUPROFEN  
THROUGH SOLID DISPERSION



Miss Panida Asavapichayont

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
A Thesis Submitted in Partial Fulfilment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Pharmacy  
Graduate School  
Chulalongkorn University

1987

ISBN 974-568-098-2



Thesis Title      Increase Dissolution Rate of Ibuprofen  
                         Through Solid Dispersion  
By                      Miss Panida Asavapichayont  
Department        Pharmacy  
Thesis Advisor    Assistant Professor Duangchit Panomvana, Ph.D.



Accepted by the Graduate School, Chalalongkorn University in  
Partial Fulfilment of the Requirement for the Master's Degree.

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

Thesis Committee

*Pranom Pothiyant* ..... Chairman  
(Associate Professor Pranom Pothiyant, M.Sc. in Pharm.)

*Duangchit Panomvana* ..... Thesis Advisor  
(Assistant Professor Duangchit Panomvana, Ph.D.)

*Sudhe Vekavakayanondha* ..... Member  
(Associate Professor Sudhe Vekavakayanondha, M.S. in Pharm.,  
M.Phil. in Pharm. Chem.)

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

*Garnpimol C. Ritthidej* ..... Member  
(Assistant Professor Garnpimol Ritthidej, Ph.D.)



หัวข้อวิทยานิพนธ์	การเพิ่มอัตราการละลายของไฮโปโปรเฟน โดยโซลิดีส์เพอร์สชัน
ชื่อนิสิต	นางสาวพินดา อัครพิชยนต์
อาจารย์ที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา
ภาควิชา	เภสัชกรรม
ปีการศึกษา	2529



## บทคัดย่อ

ได้มีการเตรียมโซลิดีส์เพอร์สชันของไฮโปโปรเฟน โดยใช้ตัวพาได้แก่ polyethyleneglycol (PEG) 4000, PEG 6000, PEG 20000, mannitol, urea, และ polyvinylpolypyrrolidone (PVPP) มีการศึกษาถึงผลของชนิดและปริมาณของตัวพาที่ใช้ในการเตรียมโซลิดีส์เพอร์สชันต่อคุณสมบัติการละลายของไฮโปโปรเฟน

ตัวพาที่สามารถใช้ในการเตรียมโซลิดีส์เพอร์สชันของไฮโปโปรเฟนโดยวิธีหลอมละลายได้ มีจำกัดเพียงพวก PEG เท่านั้น เนื่องจากไฮโปโปรเฟนมีจุดหลอมเหลวค่อนข้างต่ำ ตัวพาพวก Polyvinylpyrrolidone (PVP) K-30 และ K-90 ได้ถูกนำมาทดลองด้วย และพบว่าไม่สามารถใช้ PVP เป็นตัวพาในการเตรียมโซลิดีส์เพอร์สชันของไฮโปโปรเฟน ทั้งโดยวิธีหลอมละลายและวิธีใช้ตัวทำละลาย เมื่อเปรียบเทียบวิธีการเตรียมทั้งสองวิธีโดยใช้ตัวพาต่างๆกัน พบว่าวิธีหลอมละลายทำได้ง่ายกว่า, ใช้เวลาน้อยกว่า และประหยัดกว่าวิธีใช้ตัวทำละลาย

จากข้อมูลการกระจายขนาดของผงยา พบว่า ไฮโปโปรเฟนและโซลิดีส์เพอร์สชันของไฮโปโปรเฟนที่เตรียมขึ้นส่วนใหญ่ มีขนาดที่พบบมากที่สุด (mode size) อยู่ที่ขนาดเล็กกว่า 177 ไมโครเมตร (ผ่านแรงขนาด 80 mesh)

จากการศึกษาการละลายใน carbondioxide-free deionized water ซึ่งควบคุมอุณหภูมิไว้ที่  $37 \pm 0.5$  °C พบว่า โซลิดีส์เพอร์สชันทั้งหมดที่เตรียมขึ้น ให้อัตราและปริมาณที่ละลายของไฮโปโปรเฟน สูงกว่าตัวยาไฮโปโปรเฟนเดี่ยวๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในช่วง 30 นาทีแรกของการศึกษาการละลาย จากการเปรียบเทียบการละลาย พบว่า โซลิดีส์เพอร์สชันที่ใช้ PEG 4000 เป็นตัวพาและเตรียมโดยวิธีหลอมละลาย สามารถเพิ่มอัตราการละลายของไฮโปโปรเฟนได้ดีที่สุด รองลงมาคือ โซลิดีส์เพอร์สชันที่ใช้ PEG 20000 และ urea เป็นตัวพา



และเตรียมโดยวิธีใช้ตัวทำละลาย ตามลำดับ ดังนั้น โซลิดิตีสเพอร์สชันทั้ง 3 ชนิดที่กล่าวมานี้ จึงถูกเลือกมาทำการศึกษาเพิ่มเติม โดยเปลี่ยนแปลงปริมาณของตัวพาที่ใช้ จากเดิมซึ่งใช้อัตราส่วน ยาระตัวพา เท่ากับ 1:2 ไปเป็น 1:3 และ 1:4 พบว่า การเปลี่ยนแปลงปริมาณของตัวพาที่ใช้ไม่ทำให้การละลายของโอบูโพรเฟน เกิดความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ไม่มีความแตกต่างของการละลายของตัวยาโอบูโพรเฟนเดี่ยวๆ ที่ผ่านร่งขนาด 80 mesh กับที่ไม่ผ่านร่ง แต่สำหรับโซลิดิตีสเพอร์สชันซึ่งเตรียมโดยใช้ PEG 4000 เป็นตัวพาในอัตราส่วน ยาระตัวพา เท่ากับ 1:4 และเตรียมโดยวิธีหลอมละลายนั้น อนุภาคที่ผ่านร่งขนาด 80 mesh ให้อัตราการละลายที่สูงกว่าอนุภาคที่ไม่ผ่านร่ง

การเก็บโอบูโพรเฟนเดี่ยวๆ และ โซลิดิตีสเพอร์สชันของโอบูโพรเฟนที่ใช้ PEG 4000 เป็นตัวพาในสัดส่วน 1:4 เตรียมโดยวิธีหลอมละลาย ใส่นอก desiccator เป็นเวลา 10 สัปดาห์ ไม่ทำให้ทั้งปริมาณและคุณสมบัติการละลายของโอบูโพรเฟน เปลี่ยนแปลงไปอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมื่อพิจารณาถึงความยากง่ายในการเตรียม, ความประหยัด และความสามารถในการเพิ่มอัตราการละลายของโอบูโพรเฟนแล้ว โซลิดิตีสเพอร์สชันที่ดีที่สุด ที่ได้จากการศึกษาครั้งนี้ คือ โซลิดิตีสเพอร์สชันของโอบูโพรเฟนที่ใช้ PEG 4000 เป็นตัวพา ในสัดส่วน 1:2 เตรียมโดยวิธีหลอมละลาย

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



Thesis Title      Increase Dissolution Rate of Ibuprofen  
                         Through Solid Dispersion  
Name                Miss Panida Asavapichayont  
Thesis Advisor    Assistant Professor Duangchit Panomvana, Ph.D.  
Department        Pharmacy  
Academic Year    1986



## ABSTRACT

Ibuprofen solid dispersions were prepared using polyethyleneglycol (PEG) 4000, PEG 6000, PEG 20000, mannitol, urea and polyvinylpyrrolidone (PVPP) as carriers. The influence of type and amount of carriers used in the preparation of solid dispersion on the dissolution characteristic of ibuprofen were investigated.

The carriers which could be used to prepare ibuprofen solid dispersion by fusion method were limited to only the PEG series due to the low melting point of the drug. All the above mentioned carriers were used as the carriers in the preparation of ibuprofen solid dispersion by solvent method. Polyvinylpyrrolidone (PVP) K-30 and K-90 had also been tried and the results indicated that PVP series could not be used as carriers for preparing ibuprofen solid dispersions by both fusion and solvent methods. The fusion method was easier, less time consuming and more economical to prepare than the solvent method.



Size distribution data revealed that the mode sizes of ibuprofen and most of the ibuprofen solid dispersions prepared was less than 177  $\mu\text{m}$  (passed through No.80-mesh).

Dissolution studies in carbondioxide-free deionized water which the temperature was kept constant at  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  demonstrated that significantly higher amount of ibuprofen was dissolved from all solid dispersion preparations as compared to the pure drug during the first 30 minutes of the dissolution profiles. The dissolution studies revealed that the ibuprofen solid dispersion which PEG 4000 was used as the carrier and was prepared by the fusion method exhibited the highest improvement in the dissolution rate of ibuprofen followed by the PEG 20000 and urea which were used as the carriers in the preparation of ibuprofen solid dispersions by solvent method, respectively. These three solid dispersion systems which gave better dissolution characteristic of ibuprofen were chosen for further studies by varying the ratios of drug:carrier from 1:2 to 1:3 and 1:4 . Varying the amount of the carriers produced no significant difference in the dissolution of ibuprofen.

For pure ibuprofen, the dissolution rates were not significantly different whether the drug particles were sieved or unsieved. But the portion which passed through No.80-mesh of 1:4 ibuprofen:PEG 4000 solid dispersion prepared by fusion method showed higher dissolution rate of ibuprofen than the unsieved portion.



Storage of pure ibuprofen and the 1:4 ibuprofen: PEG 4000 solid dispersion prepared by fusion method outside the desiccator for ten weeks showed no significantly change either in the content or in the dissolution characteristic of ibuprofen.

Considering the ease of preparation, economy, and improving of the dissolution characteristic of ibuprofen, the best system in this investigation is the ibuprofen solid dispersion using PEG 4000 as the carrier in the ratio of 1:2 prepared by fusion method.



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย





## ACKNOWLEDGEMENTS

My sincere gratitude is expressed to my advisor, Assistant Professor Dr. Duangchit Panomvana, for her helpful advices, continual guidance and encouragement throughout this study.

I would like to acknowledge my appreciation to Associate Professor Pranom Pothiyant, Head of the Department of Pharmacy, for her help and provide me with the facilities to conduct this study.

Deep gratitude is also extended to Associate Professor Sudhe Vekavakayanondha for her continuous kind encouragement and advices. To the other members of thesis committee, I wish to thank for their valuable suggestions and discussions.

I wish to appreciate Associate Professor Dr. Pavich Tongroach, Director of the Pharmaceutical Sciences Computer Center, Chulalongkorn University, for his permission of using computer to analyse data. Sincere thanks are given to Assistant Professor Somchai Mekaroonreung and Lecturer Titinun Auamnoy for their advices about the computer program.

My thanks are extended to all the staff members of the Department of Pharmacy for their helpful cooperation and to my brothers, sister and all my fellow graduate students for their assistances and great encouragement.



A special appreciation is given to the Graduate School, Chulalongkorn University for granting partial financial support to fulfill this investigation.

Finally, I would like to express my infinite thanks and deepest gratitude to my parents for their endless love, continuous care, support and understanding.



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย





## CONTENTS

	page
ABSTRACT (Thai) .....	iv
ABSTRACT (English) .....	vi
ACKNOWLEDGEMENTS .....	ix
LIST OF TABLES .....	xii
LIST OF FIGURES .....	xv
ABBREVIATIONS .....	xvii
CHAPTER	
I    INTRODUCTION .....	1
II   EXPERIMENTAL .....	14
III  RESULTS .....	24
IV   DISCUSSION AND CONCLUSION .....	68
REFERENCES .....	77
APPENDICES .....	85
APPENDIX A: Drug and Carriers Used in This Investigation .....	86
APPENDIX B: Determination of Minimum Proportion of Carrier for Each Dispersion System .....	91
APPENDIX C: Standard Curve .....	93
APPENDIX D: Statistics.....	95
VITA .....	100



## LIST OF TABLES

TABLE	page
1. Method and Carriers Used in Preparation of Ibuprofen Solid Dispersions .....	19
2. Ratios Varied and Carriers Used in Preparation of Ibuprofen Solid Dispersions	22
3. Percentage Contents of IBU and IBU in Solid Dispersions, R1 to R10 .....	26
4. Size Distribution Data of IBU and Various Solid Dispersion Systems (R1 to R9) ....	27
5. The Statistical Comparisons of IBU Concentrations Dissolved from Various IBU Solid Dispersions (R1 to R10) at Various Times Using One-way ANOVA .....	34
6. The Concentrations of IBU Dissolved from IBU Solid Dispersions (R1 to R9) and Pure IBU (R10) at Various Times .....	35
7. Percentage Content of IBU and IBU in Solid Dispersions, P1 to P10 .....	39
8. Size Distribution Data of Various Solid Dispersion Systems (P1 to P9) .....	40
9. The Concentration of IBU Dissolved from IBU Solid Dispersions (P1 to P9) and Pure IBU (P10) at Various Times .....	43
10. The Statistical Comparisons of IBU Concentrations Dissolved from Various IBU Solid Dispersions and Pure IBU (P1 to P10) at Various Times Using One-way ANOVA .....	44



## TABLE (cont.)

page

11.	The Pairwise Statistical Comparisons of IBU Concentrations Dissolved from IBU Solid Dispersions (P1 to P9) at Various Times Using Student's t-test .....	45
12.	Concentrations of IBU Dissolved from Pure IBU and IBU Solid Dispersions (S1 to S4) at Various Times .....	57
13.	Percentage Content of IBU after Kept Outside the Desiccator for a period of Times .....	59
14.	Percentage Content of IBU in P3 (1:4 IBU:PEG 4000 Solid Dispersion Prepared by Fusion Method) after Kept Outside the Desiccator for a Period of Time .....	59
15.	Statistical Comparisons of Percentage Content of IBU and IBU in P3 after Kept Outside the Desiccator for a Period of Time Using One-way ANOVA .....	60
16.	Concentrations of IBU Dissolved from Pure IBU and IBU Solid Dispersions (T1 to T8) at Various Times .....	65
17.	The Statistical Comparisons of IBU Concentrations Dissolved from Various IBU Solid Dispersions (T1 to T4) at Various Times Using One-way ANOVA .....	66
18.	The Statistical Comparisons of IBU Concentrations Dissolved from Various IBU Solid Dispersions (T5 to T8) at Various Times Using One-way ANOVA .....	67
19.	Bulk Density of Ibuprofen and Some Carriers Used in This Study.....	92



## TABLE (cont.)

page

20.	Typical Standard Curve Data for IBU Concentrations in Carbondioxide-free Deionized Water Estimated Using Linear Regression.....	93
21.	Analysis of Variance for Completely Randomized Design.....	98



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## LIST OF FIGURES

FIGURE		page
1.	Dissolution profiles of ibuprofen solid dispersions, using 1:2 ratio of PEGs as the carriers, fusion method .....	31
2.	Dissolution profiles of ibuprofen solid dispersions, using 1:2 ratio of PEGs as the carriers, solvent method .....	32
3.	Dissolution profiles of ibuprofen solid dispersions, using 1:2 ratio of mannitol, urea and PVPP as the carriers, solvent method .....	33
4.	Dissolution profiles of ibuprofen solid dispersions, using different ratios of PEG 4000 as the carriers, fusion method .....	46
5.	Dissolution profiles of ibuprofen solid dispersions, using different ratios of PEG 20000 as the carriers, solvent method .....	47
6.	Dissolution profiles of ibuprofen solid dispersions, using different ratios of urea as the carriers, solvent method ...	48
7.	Comparison of the dissolution profiles of ibuprofen solid dispersions of different carriers with the same amount of carrier, 1:2 .....	49
8.	Comparison of the dissolution profiles of ibuprofen solid dispersions of different carriers with the same amount of carrier, 1:3 .....	50
9.	Comparison of the dissolution profiles of ibuprofen solid dispersions of different carriers with the same amount of carrier, 1:4 .....	51



## FIGURE (cont.)

page

10. Comparison of the dissolution profiles of ibuprofen solid dispersions with different particle sizes, using 1:4 ratio of PEG 4000 as the carrier, fusion method ..... 58
11. Dissolution profiles of ibuprofen after kept outside the desiccator for a period of time ..... 63
12. Dissolution profiles of 1:4 IBU:PEG 4000 solid dispersions, fusion method, after kept outside the desiccator for a period of time ..... 64
13. Typical standard curve for ibuprofen concentration in carbondioxide-free deionized water ..... 94

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## ABBREVIATIONS



AR	Analytical Reagent
°C	degree celcius
CO <sub>2</sub> conc	Carbondioxide concentration
g	gram
IBU	Ibuprofen
M	molar
mcg	microgram
mcm	micrometer
mg	milligram
min	minute
ml	milliliter
nm	nanometer
No.	number
PEG	Polyethleneglycol
PVP	Polyvinylpyrrolidone
PVPP	Polyvinylpolypyrrolidone
r.p.m.	revolutions per minute
S.D.	Standard Deviation
UV	Ultraviolet
VS	Volumetric Solution
w/w	weight by weight