

การศึกษาเปรียบเทียบผลของสารปรุงแต่งต่าง ๆ ที่ใช้ในการทำยาเม็ดต่อการละลาย
ของยาเม็ดโคไฟโรน



นายรัชชัย อุนอารมย์

006831

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาคามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2524

๒ 18830482

COMPARATIVE STUDIES OF THE EFFECTS OF VARIOUS ADDITIVES USED
IN TABLET FORMULATION ON DISSOLUTION OF DIPYRONE TABLET

Mr. Thawatchai Ounaron

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

1981

Thesis Title Comparative Studies of the Effects of Various
 Additives Used in Tablet Formulation on
 Dissolution of Dipyrone Tablet

By Mr. Thawatchai Ounarom

Department Manufacturing Pharmacy

Thesis Advisor Pakdee Pothisiri, 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-Aromana* Chairman
(Professor Captain Pisidhi Sudhi-Aroman RTN.)

..... *Plengvidhya, P.* Member
(Associate Professor Prachote Plengvidhya, Ph.D.)

..... *Pakdee Pothisiri* Member
(Dr. Pakdee Pothisiri)

..... *Poj Kulvanich* Member
(Mr. Poj Kulvanich)

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาเปรียบเทียบผลของสารปรุงแต่งต่าง ๆ ที่ใช้ในการทำยาเม็ดต่อการละลายของยาเม็ดโคไฟโรน
ชื่อนิสิต	นายวิชาชัย อุ่นอารมย์
อาจารย์ที่ปรึกษา	ดร.ภักดี โพธิศิริ
ภาควิชา	เภสัชอุตสาหกรรม
ปีการศึกษา	2523



บทคัดย่อ

ผลของการสำรวจรายงานจากวารสารปรากฏว่ายาเม็ดโคไฟโรนที่ผลิตจากบริษัทต่าง ๆ ในประเทศไทยจำนวน 20 ตัวอย่าง มีคุณลักษณะของการละลายที่แตกต่างกันซึ่งอาจจะมีผลทำให้ยามีประสิทธิภาพแตกต่างกันได้ ทั้งนี้เนื่องมาจากการที่ยาเม็ดโคไฟโรนมีการผลิตมาจากสูตรตำรับและขบวนการผลิตที่แตกต่างกัน เพื่อที่จะทำความเข้าใจเกี่ยวกับปรากฏการณ์นี้ให้กระจ่างชัด จึงมีการทดลองโดยมีจุดมุ่งหมายที่จะพัฒนาสูตรตำรับยาของยาเม็ดโคไฟโรนให้มีประสิทธิภาพในการรักษาและต้นทุนในการผลิตต่ำ สารปรุงแต่งต่าง ๆ ที่นิยมใช้เป็นส่วนประกอบในการทำยาเม็ดของโรงงานต่าง ๆ ถูกคัดเลือกนำมาศึกษาเปรียบเทียบผลที่มีต่อการละลายของยาเม็ดโคไฟโรน พร้อมทั้งมีการศึกษาผลที่เกิดจากสารปรุงแต่งที่ระคายความเข้มข้นต่าง ๆ กันตลอดจนผลที่เกิดจากความแข็งของยาเม็ดที่มีต่อการละลายของยาเม็ดโคไฟโรน ในการทดลองใช้ USP rotating-basket dissolution apparatus สำหรับตรวจหาการละลายของยาเม็ดโคไฟโรน เวลาที่ใช้ในการละลายโคไฟโรน 90% ของเนื้อยาทั้งหมด ($t_{90\%}$) ใช้เป็นตัววัด (parameter) ในการเปรียบเทียบผลของความแตกต่างที่เกิดจากสารปรุงแต่งเหล่านี้ จากผลการทดลองสามารถสรุปได้ว่า :

เริ่มแรกเป็นการศึกษาเปรียบเทียบผลของสารปรุงแต่งต่าง ๆ ที่มีผลต่อการละลายของยาเม็ดโคไฟโรน สารปรุงแต่งที่นำมาศึกษาเปรียบเทียบมี diluent 2 ชนิด คือ แป้งข้าวโพด (corn starch) และ แลคโตส (lactose), binder 3 ชนิด คือ แป้งข้าวโพด-

เปียก (corn starch paste); โพลีไวนิลไพโรลลิโดน (polyvinylpyrrolidone) และเจลาติน (gelatin), disintegrant 4 ชนิด คือ แป้งข้าวโพค, โซเดียมแอลจิเนท (sodium alginate); โซเดียมคาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลส (sodium carboxymethyl-cellulose) และ โซเดียมสทาซไกลคอลเรท (sodium starch glycolate) การพิจารณาเปรียบเทียบจากประสิทธิภาพต่อผลที่มีต่อการละลายและต้นทุนของการผลิต ปรากฏว่า แป้งข้าวโพค, โพลีไวนิลไพโรลลิโดน และโซเดียมคาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลส เป็นสารปรุงแต่งที่เหมาะสมสำหรับการนำไปศึกษาต่อไปใน factorially designed experiments.

จากผลของ factorially designed experiments แสดงให้เห็นว่าแป้งข้าวโพคที่ใช้เป็น diluent มีผลต่อการละลายของยาเม็ดโคไฟโรนอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นจึงมีการทดลองศึกษาต่อไปถึงผลของสารปรุงแต่งที่ระดับความเข้มข้นต่าง ๆ ที่มีผลต่อการละลายของยาเม็ดโคไฟโรน ผลของการทดลองปรากฏว่าความเข้มข้นของสารปรุงแต่งแต่ละชนิดที่เหมาะสมสำหรับสูตรคาร์บของยาเม็ดโคไฟโรนควรจะเป็นดังนี้คือ แป้งข้าวโพค 10% ใช้เป็น diluent สารละลายโพลีไวนิลไพโรลลิโคนความเข้มข้น 10% w/w ใช้เป็น binder และ โซเดียมคาร์บอกซิเมทิลเซลลูโลส 1% ใช้เป็น disintegrant.

ทาลค์ (talc) และ แมกนีเซียมสเตียเรท (magnesium stearate) ที่ใช้ร่วมกันในการทำยาเม็ดไม่มีผลอย่างนัยสำคัญต่อการละลายของยาเม็ดโคไฟโรน แม้จะใช้ร่วมกันในระดับความเข้มข้นที่สูง

นอกจากนี้ยังพบว่าเวลาที่ใช้ในการละลาย (dissolution time) ของยาเม็ดโคไฟโรนจะเพิ่มขึ้นเมื่อยาเม็ดมีความแข็ง (hardness) เพิ่มขึ้น.

Thesis Title Comparative Studies of the Effects of Various
 Additives Used in Tablet Formulation on
 Dissolution of Dipyron Tablet

By Mr. Thawatchai Ounarom

Thesis Advisor Pakdee Pothisiri, Ph.D.

Department Manufacturing Pharmacy

Academic Year 1980

ABSTRACT

From the literature survey revealed that the twenty commercial dipyron tablets from different manufacturers in Thailand possessed different dissolution characteristics which in turn would affect their pharmaceutical availability. The different dissolution characteristic of dipyron tablets is most likely to be caused by the different product formulations and production processes. In an attempt to gain an insight understanding of such phenomena, the experiment had been performed with an aim to develop the formulation of dipyron tablet which possesses both therapeutic effectiveness and inexpensive recipe. The additives those are commonly used in tablet formulation by the local manufactures had been selected to be comparatively studied of the effects on the dissolution behaviour of dipyron tablets. The effects of the relevant factors such as additives concentrations, hardness of the tablets etc. on the dissolution pattern of dipyron tablets were also studied. The dissolution pro-

files of dipyrone tablets were determined by using the USP rotating-basket dissolution apparatus. The time required for the tablets to release 90% dipyrone ($t_{90\%}$) was used as a comparative parameter to indicate the effects of these variable factors. The results of the experiments may be concluded as following :

Preliminary study, two diluents (corn starch and lactose); three binders (corn starch paste, polyvinylpyrrolidone and gelatin) and four tablet disintegrants (corn starch, sodium alginate, sodium carboxymethylcellulose and sodium starch glycolate) were selected to be employed in the comparative studies of their effects on the dissolution behaviour of dipyrone tablets. By judging from the more pronounced effects on the dissolution time and the economy of costs, the corn starch; polyvinylpyrrolidone and sodium carboxymethylcellulose were selected to be used as diluent; binder and disintegrant respectively in the second phase factorially designed experiments.

The results of the factorially designed experiments revealed that only the effect of corn starch on dissolution of dipyrone tablets is statistically significant. The experiments had also been conducted to study the effects of additives concentrations on the dissolution behaviours of dipyrone tablets which showed that the appropriate concentrations of additives recommended for dipyrone tablet formulation would be as the followings : corn starch 10% as diluent, polyvinylpyrrolidone 10% W/W solution as binder and sodium carboxymethylcellulose 1% as disintegrant.

The effects produced by talc and magnesium stearate in

combination was found to be statistically non-significant even at the high concentrations combination.

It is also worth mentioning that the dissolution time of dipyron tablets increased when the hardness of tablets was increased.

ACKNOWLEDGEMENTS



I wish to express my sincere gratitude to Dr. Pakdee Pothisiri, Director of Technical Division, Food and Drug Administration, Ministry of Public Health, for his helpful advice, correction, guidance and encouragement throughout this study. I also wish to express my gratitude to Mr. Poj Kulvanich, an instructor in the Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for his advice and encouragement that made this study possible.

I would like to express my appreciation to Assistant Professor Dr. Preeya Atmiyanan, Head of the Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University, for her encouragement and providing me with the facilities to conduct this study.

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 received from scores of individuals, to numerous to mention by name.

CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT.....	iv
ENGLISH ABSTRACT.....	vi
ACKNOWLEDGEMENTS.....	ix
LIST OF TABLES	xi
LIST OF FIGURES.....	xiv
 CHAPTER	
I INTRODUCTION.....	1
II MATERIALS AND METHODS.....	11
III RESULTS.....	26
IV DISCUSSION AND CONCLUSIONS.....	63
 REFERENCES.....	 73
APPENDIX.....	78
VITA.....	89

LIST OF TABLES

Table	Page
1. Formulation of Experimental Dipyrone Tablets Containing Starch as Diluent.....	13
2. Formulation of Experimental Dipyrone Tablets Containing Lactose as Diluent.....	14
3. Formulation of Experimental Dipyrone Tablets for Factorially Designed Experiments.....	17
4. Combination of Talc and Magnesium Stearate Mixed with Granules.....	18
5. Formulation of Experimental Dipyrone Tablets.....	19
6. Formulation of Experimental Dipyrone Tablets.....	20
7. The Absorbance of Standard Solution of Dipyrone in 0.1 N HCl at 260 nm.....	25
8. Disintegration Time of Dipyrone Tablet (Formula 1-30).....	28
9. Dissolution Time ($t_{90\%}$) of Dipyrone Tablet (Formula 1-30).....	33
10. The Effect of Additives on Dissolution Time of Dipyrone Tablet by Factorially Designed Experiment...	56

Table	Page
11. Analysis of Variance of a Factorial.....	57
12. The Effect of Lubricants in Combination of Talc and Magnesium Stearate on Dissolution Time of Dipyrone Tablet by Factorially Designed Experiment.....	58
13. Analysis of Variance of a Factorial.....	59
14. Weight Variation and Percent labeled Amount of Dipyrone Tablet (Formula 1-30, Hardness 5-6 kg.)....	79
15. Weight Variation and Percent labeled Amount of Dipyrone Tablet (Formula 1-30, Hardness 9-10 kg.)...	80
16. Tablet Hardness and Friability of Dipyrone Tablet (Formula 1-30, Hardness 5-6 kg.).....	81
17. Tablet Hardness and Friability of Dipyrone Tablet (Formula 1-30, Hardness 9-10 kg.).....	82
18. Weight Variation and Percent labeled Amount of Dipyrone Tablet (Formula A-H).....	83
19. Tablet Hardness and Friability of Dipyrone Tablet (Formula A-H).....	84
20. Disintegration Time and Dissolution Time ($t_{90\%}$) of Dipyrone Tablet (Formula A-H).....	85
21. Weight Variation and Percent labeled Amount of Dipyrone Tablet (Formula I-XVIII).....	86

Table	Page
22. Tablet Hardness and Friability of Dipyrone Tablet (Formula I-XVIII).....	87
23. Disintegration Time and Dissolution Time ($t_{90\%}$) of Dipyrone Tablet (Formula I-XVIII).....	88

LIST OF FIGURES

Figure	Page
1. Dissolution Profiles of Dipyron Tablets, Formula 1-5, Hardness 5-6 kg.....	36
2. Dissolution Profiles of Dipyron Tablets, Formula 1-5, Hardness 9-10 kg.....	37
3. Dissolution Profiles of Dipyron Tablets, Formula 6-10, Hardness 5-6 kg.....	39
4. Dissolution Profiles of Dipyron Tablets, Formula 6-10, Hardness 9-10 kg.....	40
5. Dissolution Profiles of Dipyron Tablets, Formula 11-15, Hardness 5-6 kg.....	42
6. Dissolution Profiles of Dipyron Tablets, Formula 11-15, Hardness 9-10 kg.....	43
7. Dissolution Profiles of Dipyron Tablets, Formula 16-20, Hardness 5-6 kg.....	45
8. Dissolution Profiles of Dipyron Tablets, Formula 16-20, Hardness 9-10 kg.....	46
9. Dissolution Profiles of Dipyron Tablets, Formula 21-25, Hardness 5-6 kg.....	47

Figure	Page
10. Dissolution Profiles of Dipyrone Tablets, Formula 21-25, Hardness 9-10 kg.....	48
11. Dissolution Profiles of Dipyrone Tablets, Formula 26-30, Hardness 5-6 kg.....	50
12. Dissolution Profiles of Dipyrone Tablets, Formula 26-30, Hardness 9-10 kg.....	51