การพัฒนายาเม็ดออกฤทธิ์นานอิน โดเมธาชิน โคยใช้อนุพันธ์ของเซลลู โลสเป็นระบบแมทริกซ์



นางสาวสุวรรณี พรรณพนาวัลย์

วิทยานิพนธ์นี้ เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พ.ศ. 2532 ISBN 974-576-098-6 ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

016059

DEVELOPMENT OF INDOMETHACIN SUSTAINED RELEASE TABLET USING CELLULOSE DERIVATIVES AS A MATRIX SYSTEM

MISS SUWANNEE PANPANAWAN

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
1989



Thesis Title Development of Indomethacin Sustained Release

Tablet Using Cellulose Derivatives as a Matrix

System

Ву

Miss Suwannee Panpanawan

Department

Manufacturing Pharmacy

Thesis Advisor

Assistant Professor Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D.

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree.

Thesis Committee

Precya Atmiyanan Chairman

(Associate Professor Preeya Atmiyanan, Docteur en Pharmacie)

Dampind C. Littlidg. Thesis Advisor

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

Karri Umprayn Member

(Kaisri Umprayn, Ph.D.)

Duangolin-PanomvanMember

(Associate Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya, Ph.D.)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว



สุวรรณี พรรณพนาวัลย์ : การพัฒนายาเม็ดออกฤทธิ์นานอินโดเมธาซินโดยใช้อนุพันธ์ของ เซลลูโลสเป็นระบบแมทริกซ์ (DEVELOPMENT OF INDOMETHACIN SUSTAINED RELEASE TABLET USING CELLULOSE DERIVATIVES AS A MATRIX SYSTEM) อ.ที่ปรึกษา : ผศ.ดร. กาญจน์พิมล ฤทธิเดช, 100 หน้า.

ยาเม็ดออกฤทธิ์นานอินโด เมธาซินที่ประกอบด้วยอนุพันธ์ของเซลลูโลสชนิดชอบน้ำ {methylcellulose (MC), hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)} และ/หรือชนิดไม่ ชอบน้ำ{ethylcellulose (EC), hydroxypropylmethylcellulose phthalate (HPMCP)} ในปริมาณต่าง ๆ กันได้ เตรียมชื้นโดยวิธีทำแกรนูล เปียก การศึกษาถึงการละลายพบว่า เฉพาะอนุพันธ์ เซลลูโลสชนิดชอบน้ำ เท่านั้นที่ความ เข้มข้นของอนุพันธ์มีผลต่อรูปแบบและอัตราการปลดปล่อย ปริมาณยา ที่ปลดปล่อยจะสูงขึ้นตามปริมาณของ เซลลูโลสชนิดชอบน้ำอัตราการปลดปล่อยยายังไม่คงที่ สำหรับ เซลลูโลสที่ไม่ชอบน้ำความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาที่ปลดปล่อยต่อ เวลาจากแมทริกซ์ที่ เตรียมจาก EC และ HPMCP เป็นเส้นตรงโดยมีปริมาณที่ปลดปล่อยได้สูงสุดคือ 20%

ตำรับที่ประกอบด้วย HPMC 10% และ HPMCP 1% ให้ยาเม็ดที่มีการปลดปล่อยตัวยาออกหมด ในอัตราคงที่ตลอดเวลา 12 ชั่วโมง กลไกการปลดปล่อยยาเป็นแบบการแพร่

ภาควิชา	เภสัชอุตสุาหกรรม		get mysos
สาขาวิชา	เภสัชอุตสาหกรรม		
ปีการศึกษา.	2531	ลายมือชื่ออาจารย์	ที่ปรึกษา Mmh



พิมพ์ตั้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

SUWANNEE PANPANAWAN: DEVELOPMENT OF INDOMETHACIN SUSTAINED RELEASE TABLET USING CELLULOSE DERIVATIVES AS A MATRIX SYSTEM. THESIS ADVISOR: ASSIST.PROF. GARNPIMOL C. RITTHIDEJ, Ph.D. 100 PP.

Indomethacin sustained release tablets containing various concentrations of hydrophilic {methylcellulose (MC), hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)} and/or hydrophobic {ethylcellulose (EC), hydroxypropylmethylcellulose phthalate (HPMCP)} cellulose derivatives were prepared by means of wet granulation. Dissolution studies revealed that the effects of concentration of polymer on the release pattern occurred when using hydrophilic celluloses only. The amount of indomethacin released increased with the content of hydrophilic cellulose. Unconstant drug release was observed. For hydrophobic celluloses, concentration-time profiles with a maximum drug release of 20% were found from both EC and HPMCP matrices.

Formulation containing 10% of HPMC and 1% of HPMCP produced tablet of linear release profile as well as complete drug release for 12 hours. The mechanism of drug released was diffusion.

ภาควิชา	เภสัชอุตสาหกรรม	
สาขาวิชา	เภสัชอุตสาหกรรม	
ปีการศึกษา	2531	



ACKNOWLEDGEMENT

I would like to express my sincere gratitute to my thesis advisor, Assistant Professor Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D. for her valuable advices, guidance and encouragement throughout this study. Her patience, kindness and understanding are also deeply appreciated.

A special thank is extended to Mr. Visit Hanputpakdikul, Rama Production Co., Ltd., for his kindly supporting of Methocel and HPMCP in this experiment.

. I am indebted to the Mahittratibeth Research Funds, Research Affairs, Chulalongkorn University for giving partial support for this investigation.

I am gratefully acknowledged to all instructors and personnel in the Department of Manufacturing Pharmacy, Chulalongkorn University, for their help.

Finally, I would like to express my thanks to my parents and Mr. Nipon Panomsuk for their love, moral and encouragement.



CONTENTS

		Page
THAI	ABSTRACT	iv
ENGLI	SH ABSTRACT	v
ACKNO	VLEDGEMENT	vi
LIST (OF TABLES	viii
LIST (OF FIGURES	xii
CHAPTI	ER	
1	INTRODUCTION	1
2	MATERIALS AND METHOD	30
3	RESULTS	38
4	DISCUSSION AND CONCLUSION	67
REFERE	NCES	79
APPENI	OICES	87
VITA .		100



LIST OF TABLES

Table		Page
1	Polymers used in Controlled Release Devices	3
2	Criteria in Selection Polymers for Matrix	
	Development	4
3	Solubility Data of Indomethacin	7
. 4	Various Forms of Indomethacin Sustained Release	
	Reported in the Past Decade	9
5	Various Types of Methocel and Viscosity	11
6	Degree of Substitution an Typical Weight	
	Percent Substitution for Methocel Premium Grades.	12
7	Solubility of Ethylcellulose in Various Solvents.	18
8	The Average Molecular Weight of HPMCP	21
9	Degree of Substitution in Various Grades of HPMCP.	22
10	Applications in Pharmaceutical Formulation or	
	Technology of Talc	24
11	Formulation of Indomethacin Sustained Release	
	Tablet	32
12	Percent of Polymer Used in Each Formulation	33

Table		Page
13	Percent of Polymer Used in Each Combined Formulation	34
14	Absorbance of Indomethacin in 1:4 Phosphate	
	Buffer pH 7.2: Deaerated Water Determined at	
	318 nm	38
15	Thickness, Hardness and Disintegration Time of	
	Tablets Containing Methocel A	41
16	Thickness, Hardness and Disintegration Time of	
	Tablets Containing Methocel E	42
17	Thickness, Hardness and Disintegration Time of	
	Tablets Containing Methocel K	43
18	Thickness, Hardness and Disintegration Time of	
	Tablets Containing Ethylcellulose (10 cps)	44
19	Thickness, Hardness and Disintegration Time of	
	Tablets Containing HPMCP HP-50	44
20	Thickness, Hardness and Disintegration Time of	
	Tablets from Combined Formulations	46
21	Correlation Coefficient of Three Relationships	
	I % Drug Released v.s. Time	
	II % Drug Released v.s. Square Root Time	
	III Log % Drug Remained v.s. Time	65

Table		Dode
22	Correlation Coefficient of Three Relationships (Combined Formulations and Indocid-R)	Page
	I % Drug Release v.s. Time	
	II % Drug Release v.s. Square Root Time	
	III Log % Drug Remained v.s. Time	66
23	Weight Variation of Tablets from Combination 1*	88
24	The Amount of Indomethacin Release from Tablet	
	Containing Methocel A 15 LV	89
25	The Amount of Indomethacin Release from Tablet	
	Containing Methocel A 4C	90
26	The Amount of Indomethacin Release from Tablet	
	Containing Methocel A 4M	91
27	The Amount of Indomethacin Release from Tablet	
	Containing Methocel E 5	92
28	The Amount of Indomethacin Release from Tablet	
	Containing Methocel E 15LV	93
29	The Amount of Indomethacin Release from Tablet	
	Containing Methocel K 4M	94
30	The Amount of Indomethacin Release from Tablet	
	Containing Methocel K 100M	95
31	The Amount of Indomethacin Release from Tablet	
	Containing Ethylcellulose 10 cps	96

Table		Page
32	The Amount of Indomethacin Release from Tablet	
	Containing HPMCP HP-50	97
33	The Amount of Indomethacin Released from Blank	
	(1000 lb Compressional Pressure)	98
34	The Amount of Indomethacin Released from Indocid-R	
	Capsules	98
35	The Amount of Indomethacin Released from Combined	
	Formulations (1000 lb Compressional Pressure)	00



LIST OF FIGURES

Figure		Page
1	Structural Formula of Indomethacin	6
. 2	Structural Formula of Methylcellulose	13
3	Structural Formula of Hydroxypropylmethyl-cellulose	14
4	Structural Formula of Ethylcelluose	17
5	Structural Formula of HPMCP	20
6	Structural Formula of Magnesium Stearate	23
7	Standard Curve of Indomethacin in 1:4 Phosphate Buffer pH 7.2: Deaerated Water Determined at 318 nm	39
8	Release Profiles of Indomethacin from Tablets Containing Various Concentrations of Methocel A 15LV Compressed at Two Levels of Compressional Pressure a) 500 lb and b) 1,000 lb	47
9	Release Profiles of Indomethacin from Tablets Containing Various Concentrations of Methocel A 4C Compressed at Two Levels of Compressional Pressure a) 500 lb and b) 1.000 lb	40

Figure		Page
10	Release Profiles of Indomethacin from	
	Tablets Containing Various Concentrations	
	of Methocel A 4M Compressed at Two Levels	
	of Compressional Pressure a) 500 lb and	
	b) 1,000 lb	50
11	Release Profiles of Indomethacin from	
	Tablets Containing Various Concentrations	
	of Methocel E 5 Compressed at Two Levels	
	of Compressional Pressure a) 500 lb and	
	b) 1,000 lb	51
12	Release Profiles of Indomethacin from	
	Tablets Containing Various Concentrations	
	of Methocel E 15LV Compressed at Two Levels	
	of Compressional Pressure a) 500 lb and	
	b) 1,000 lb	53
13	Release Profiles of Indomethacin from	
	Tablets Containing Various Concentrations	
	of Methocel K 4M Compressed at Two Levels	
	of Compressional Pressure a) 500 lb and	
	b) 1,000 lb	54
14	Release Profiles of Indomethacin from	**************************************
	Tablets Containing 3% of Methocel K 100M,	
	Compared between Two Levels of Compressional	
	Pressure (500 lb and 1,000 lb)	55

Figure		Page
13	Release Profiles of Indomethacin from	
	Tablets Containing Various Concentrations	
	of Ethylcellulose Compressed at Two Levels	
	of Compressional Pressure a) 500 lb and	
	b) 1,000 lb	57
. 44		
16	Release Profiles of Indomethacin from	
	Tablets Containing Various Concentrations	
	of HPMCP Compressed at Two Levels of	
	Compressional Pressure a) 500 lb and	
	b) 1,000 lb	58
17	Release Profiles of Indomethacin from	
	Tablets Produced without Polymer	
	(Compressional Pressure = 1,000 lb).	59
18	Release Profiles of Indomethacin from	
	Three Combined Formulations (Combinations	
	1-3) v.s. Indocid-R	60
19	The Amount of Indomethacin Release v.s.	
	Square Root Time's Plot compared between	
	Combined Formulations (Combinations 1-3)	
	and Indocid-R	61
20	The First Order Plot of Indomethacin	
	Release Compared between Combined	
	Formulations (Combinations 1-3) and	
	Indocid-R	62

Figure		Page
21	Comparison of Release Profile of	
	Indomethacin between Combination 1 and 1*	64
22	Diagram Showing Cellulose Molecules Banded	
	Together to Form Ordered Nuclei (Crystallites)	69
23	Sketch Showing Crystalline Areas Embedded in	
	a Matrix of Disorganized Chains of Cellulose.	70
24	Hydration Behavior of Cellulose Chain	72
. 25	Schematic Picture of the Initial Opening up	
	of a Crystallite of Celluloses with the	
	Formation of a Cellulose Derivatives	74