

การเพิ่มการละลายของยาแคปซูลอิน โดเมธาซินและยาเม็ดไพร็อกซิแคม

โดยกระบวนการนวดผสมเปียกกับบีตาซัย โคลเด็กซ์ทริน



นางสาว นवलจันทร์ จันทร์พานิช

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2538

ISBN 974-631-281-2

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I16658814

IMPROVING DISSOLUTION OF INDOMETHACIN CAPSULES AND  
PIROXICAM TABLETS USING WET KNEADING PROCESS WITH  
 $\beta$ -CYCLODEXTRIN

MISS NUANJUN JUNTARAPANIT

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

1995

ISBN 974-631-281-2




Thesis Title      Improving Dissolution of Indomethacin Capsules and  
Piroxicam Tablets using Wet Kneading Process with  $\beta$ -  
Cyclodextrin  
By                      Miss Nuanjun Juntarapanit  
Department        Manufacturing Pharmacy  
Thesis Advisor    Assist. Prof. Poj Kulvanich, Ph.D.  
Thesis Co-Advisor Mr. Sirisak Dumrongpisuthikul, M.Sc. in Pharm.

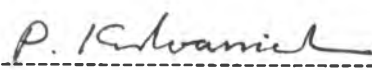
---

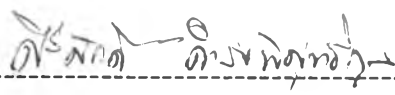
Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in  
Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree.


  
----- Dean of Graduate School  
(Assoc. Professor Santi Thoongsuwan, Ph. D.)

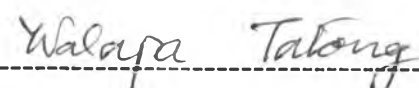
#### Thesis Committee

  
----- Chairman  
(Assoc. Professor Preeya Atmiyanan, Docteur en Pharmacie)

  
----- Thesis Advisor  
(Assist. Prof. Poj Kulvanich, Ph. D.)

  
----- Thesis Co-Advisor  
(Mr. Sirisak Dumrongpisuthikul, M.Sc. in Pharm.)

  
----- Member  
(Assoc. Professor Ubonthip Nimmannit, Ph. D.)

  
----- Member  
(Ms. Walapa Tatong, Ph. D.)



นวนจันทร์ จันทรพาณิชย์ : การเพิ่มการละลายของยาแคปซูลอินโดเมธาซินและยาเม็ด  
ไพโรกซิแคม โดยกระบวนการนวดผสมเปียกกับบีตาซัยโคลเด็กซ์ทริน (IMPROVING  
DISSOLUTION OF INDOMETHACIN CAPSULES AND PIROXICAM  
TABLETS USING WET KNEADING PROCESS WITH  $\beta$ -CYCLODEXTRIN)

อาจารย์ที่ปรึกษา : ผศ. ดร. พจน์ กุลวนิช อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม อ.ศิริศักดิ์ ดำรงพิสุทธิกุล  
138 หน้า ISBN 974-631-281-2

การละลายของอินโดเมธาซินและไพโรกซิแคมเพิ่มขึ้นโดยกระบวนการนวดผสมเปียกระหว่าง  
ตัวยากับบีตาซัยโคลเด็กซ์ทริน จากการศึกษาพบว่า เมื่อนำสารนวดผสมเปียกของอินโดเมธาซิน-บีตาซัย  
โคลเด็กซ์ทรินและไพโรกซิแคม-บีตาซัยโคลเด็กซ์ทรินมาเตรียมเป็นยาแคปซูลอินโดเมธาซินและยาเม็ด  
ไพโรกซิแคม พบการละลายสูงขึ้นเมื่อเทียบกับตำรับที่เตรียมโดยใช้ 1% w/w sodium lauryl  
sulfate ช่วยเพิ่มการละลายหรือการละลายของตัวยาอย่างเดี่ยว ยาแคปซูลอินโดเมธาซินที่เตรียมจาก  
สารนวดผสมเปียกของอินโดเมธาซิน-บีตาซัยโคลเด็กซ์ทรินในอัตราส่วน 1:1 โมลาร์ ปริมาณน้ำ 50%  
โดยน้ำหนัก นวดผสมนาน 30 นาที มีการละลายของอินโดเมธาซินสูงกว่าตำรับที่เตรียมโดยการใส่  
1% w/w sodium lauryl sulfate และตำรับที่เตรียมโดยการใส่ lactose ช่วยเพิ่มปริมาณ 1.6  
และ 1.9 เท่าตามลำดับ ยาเม็ดไพโรกซิแคมที่เตรียมในสถานะเดียวกันมีการละลายของไพโรกซิแคม  
สูงกว่าตำรับที่เตรียมโดยการใส่ 1% w/w sodium lauryl sulfate และตำรับที่เตรียมโดยการใส่  
ส่วนผสมของ starch และ lactose ช่วยเพิ่มปริมาณ 1.1 และ 1.3 เท่าตามลำดับ เมื่อเก็บยา  
แคปซูลอินโดเมธาซินและยาเม็ดไพโรกซิแคมนาน 3 เดือนพบการละลายของอินโดเมธาซินลดลงเนื่อง  
มาจากแคปซูลดูดความชื้นแต่การละลายของไพโรกซิแคมยังคงมีค่าตามมาตรฐานกำหนดและตรวจไม่พบ  
สารละลายตัวของตัวยาทั้งสอง

จากการศึกษาทางกายภาพของสารนวดผสมโดยใช้เครื่อง differential scanning  
calorimeter มีข้อบ่งชี้ว่าอินโดเมธาซิน และไพโรกซิแคมสามารถเกิดปฏิกิริยากับบีตาซัยโคลเด็กซ์ทริน  
ได้เล็กน้อยโดยเกิดสารที่มี endothermic peak ที่ 213°C และ 206°C ในสารนวดผสมเปียกอินโด  
เมธาซิน-บีตาซัยโคลเด็กซ์ทริน และไพโรกซิแคม-บีตาซัยโคลเด็กซ์ทรินตามลำดับ scanning electron  
photomicrographs แสดงให้เห็นการกระจายตัวของตัวยาบนพื้นผิวของบีตาซัยโคลเด็กซ์ทริน การนวด  
ผสมเปียกช่วยลดการรวมเป็นกลุ่มก้อนและลดขนาดของผงยาซึ่งอาจมีส่วนช่วยให้การละลายของยาเพิ่มขึ้น

ภาควิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม.....  
สาขาวิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม.....  
ปีการศึกษา.....2537.....

ลายมือชื่อนิสิต.....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....



## C 375159: MAJOR PHARMACEUTICAL INDUSTRY  
KEY WORD:

INDOMETHACIN / PIROXICAM /  $\beta$ -CYCLODEXTRIN / DISSOLUTION /  
KNEADING

NUANJUN JUNTARAPANIT : IMPROVING DISSOLUTION OF  
INDOMETHACIN CAPSULES AND PIROXICAM TABLETS USING WET  
KNEADING PROCESS WITH B-CYCLODEXTRIN. THESIS ADVISOR:  
ASSIST. PROF. POJ KULVANICH, Ph.D. THESIS CO-ADVISOR :  
Mr. SIRISAK DUMRONGPISUTHIKUL, M.Sc. In Pharm. 138 pp  
ISBN 974-631-281-2

Improving dissolution of indomethacin capsules and piroxicam tablets can be achieved by using wet kneading process with  $\beta$ -cyclodextrin. The dosage forms prepared from the wet kneaded mixtures exhibited significantly increased in dissolution compared to the use of 1% w/w sodium lauryl sulfate or drug itself. The indomethacin capsules prepared by the wet kneaded mixtures of indomethacin:  $\beta$ -cyclodextrin 1:1 molar ratio, using 50% w/w water and kneading for 30 minutes gave the dissolved amount of indomethacin 1.6 and 1.9 times higher than the use of 1% w/w sodium lauryl sulfate and lactose as diluent, respectively. Dissolution of piroxicam tablets performed in the same condition gave the dissolved amount of piroxicam 1.1 and 1.3 times higher than the use of 1% w/w sodium lauryl sulfate and mixture of starch and lactose as diluent, respectively. The dissolution of indomethacin capsules aged for 3 months decreased due to the gelatin capsules had absorbed moisture and occluded powder bed. The dissolution of the aged piroxicam tablets were still met the requirement. No traces of degradation products of both indomethacin and piroxicam were found after aging.

Characterization of the wet kneaded mixtures of both indomethacin, piroxicam and  $\beta$ -cyclodextrin by differential scanning calorimeter was performed. It was indicated that there were some interaction between drugs and  $\beta$ -cyclodextrin in the solid state. There were found small endothermic peaks at 213°C and 206°C in the indomethacin- $\beta$ -cyclodextrin systems and piroxicam- $\beta$ -cyclodextrin systems, respectively. Scanning electron photomicrographs showed the dispersion of drugs on the surface of  $\beta$ -cyclodextrin. The wet kneading process decreased aggregation, agglomeration and caused particle size reduction that partially contributes to the enhancement of dissolution.

ภาควิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม.....

ลายมือชื่อนิสิต.....*นุญจนา จันตารพานิต*.....

สาขาวิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....*ดร. ปอจ กุลวานิช*.....

ปีการศึกษา.....2537.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....*ดร. สิริสاک ดุมรงพิสุตทิกุล*.....



## ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express sincere thanks to Assistant Professor Dr.Poj Kulvanich for his excellent supervisor and continual guidance throughout my studies.

My special thanks are also given to Lecturer Sirisak Dumrongpisuthikul, my co-advisor, for his assistance in the discussion and his invaluable advice during my work.

A special appreciation is given to the Graduate School, Chulalongkorn University for providing partial support to fulfill this work.

To all my colleagues at the Medical Sciences Department, I would like to record my special appreciation for their assistance, encouragement, friendships including providing in laboratory facilities.



## CONTENTS

	Page
ABSTRACT (Thai) .....	iv
ABSTRACT (English) .....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
LIST OF TABLES .....	viii
LIST OF FIGURES .....	x
ABBREVIATIONS .....	xvii
CHAPTER	
I    INTRODUCTION .....	1
II   MATERIALS AND METHODS .....	29
III  RESULTS AND DISCUSSION .....	48
IV  CONCLUSIONS .....	98
REFERENCES .....	100
APPENDICES .....	108
VITA .....	138

## LIST OF TABLES

Table		Page
1	Solubility of indomethacin in various solvent .....	10
2	Melting point of indomethacin polymorphs .....	12
3	Solubility of piroxicam in various buffer solutions .....	13
4	Melting point of piroxicam polymorphs .....	14
5	Characteristic of $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ -cyclodextrins .....	16
6	indomethacin- $\beta$ -cyclodextrin systems .....	32
7	piroxicam- $\beta$ -cyclodextrin systems .....	33
8	indomethacin- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex piroxicam- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex .....	35
9	The composition of indomethacin capsules (indomethacin- $\beta$ -cyclodextrin).....	36
10	indomethacin ground drug mixed with 1.0 % w/w sodium lauryl sulfate .....	36
11	Formulation of indomethacin capsules .....	38
12	The composition of piroxicam tablets (piroxicam- $\beta$ -cyclodextrin) .....	40
13	Formulation of piroxicam tablets .....	40
14	Solubility determination of indomethacin and piroxicam in various concentration of aqueous solution of $\beta$ -cyclodextrin (at $35\pm 1^\circ\text{C}$ , controlled temperature water bath) .....	50



Table	Page
15 Apparent solubility constant ( $K_C$ ) and type of phase solubility curve in aqueous solution of $\beta$ -cyclodextrin at $35\pm 1^\circ\text{C}$ .....	50
16 Physical evaluations of indomethacin capsules .....	67
17 Physical evaluations of piroxicam tablets .....	69
18 Time for 85% labeled amount of indomethacin dissolved .....	71
19 Time for 80% labeled amount of piroxicam dissolved .....	85
20 Comparative study of dissolution of piroxicam tablets prepared from two sources of raw material .....	86

## LIST OF FIGURES

<b>Fig</b>		<b>Page</b>
1	Structure of $\beta$ -cyclodextrin .....	16
2	Phase solubility diagrams .....	24
3	Phase solubility curves of indomethacin- $\beta$ -cyclodextrin and piroxicam- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex in aqueous solution at $35 \pm 1^\circ\text{C}$ .....	49
4	Photomicrographs of indomethacin- $\beta$ -cyclodextrin systems.....	52
5	Photomicrographs of piroxicam- $\beta$ -cyclodextrin systems.....	54
6	Infrared spectra of indomethacin- $\beta$ -cyclodextrin systems.....	57
7	Infrared spectra of piroxicam- $\beta$ -cyclodextrin systems.....	58
8	Infrared spectra of piroxicam .....	59
9	DSC curves of indomethacin- $\beta$ -cyclodextrin systems .....	61
10	DSC curves of piroxicam- $\beta$ -cyclodextrin systems .....	62
11	DSC curves of piroxicam .....	63
12	X-ray diffractograms of indomethacin- $\beta$ -cyclodextrin systems..	65
13	X-ray diffractograms of piroxicam- $\beta$ -cyclodextrin systems.....	66
14	Dissolution profiles of indomethacin capsules prepared in the condition of ind: $\beta$ -cd 1:1 molar ratio, 50 % w/w water with different kneading times 30, 60 and 90 minutes.....	75
15	Dissolution profiles of indomethacin capsules prepared in the condition of ind: $\beta$ -cd 1:1 molar ratio, 100 % w/w water with different kneading times 30, 60 and 90 minutes .....	75

<b>Fig</b>		<b>Page</b>
16	Dissolution profiles of indomethacin capsules prepared in the condition of ind : $\beta$ -cd 1: 1 molar ratio 150 % w/w water with different kneading times 30, 60 and 90 minutes. ....	76
17	Dissolution profiles of indomethacin capsules prepared in the condition of ind : $\beta$ -cd 1: 1 molar ratio 50, 100 and 150 % w/w water, kneaded at 60 °C of water bath with different kneading times.....	76
18	Dissolution profiles of indomethacin capsules prepared in the condition of ind : $\beta$ -cd 1: 2 molar ratio 50 % w/w water with different kneading times 30, 60 and 90 minutes.....	77
19	Dissolution profiles of indomethacin capsules prepared in the condition of ind : $\beta$ -cd 1: 2 molar ratio 100 % w/w water, with different kneading times 30, 60 and 90 minutes.....	77
20	Dissolution profiles of indomethacin capsules prepared in the condition of ind : $\beta$ -cd 1: 2 molar ratio 100 % w/w water with different kneading times 30, 60 and 90 minutes.....	78
21	Dissolution profiles of indomethacin capsules prepared in the condition of ind : $\beta$ -cd 1: 2 molar ratio 50, 100. 150 % w/w water, kneaded at 60 °C of water bath with different kneading times.....	78
22	Dissolution profiles of indomethacin capsules prepared from the ground indomethacin mixed with 1 % w/w sodium lauryl sulfate.....	79

<b>Fig</b>		<b>Page</b>
23	Dissolution profiles of indomethacin capsules prepared from the physical mixtures of ind : $\beta$ -cd 1:1, 1:2 molar ratio and mixed with lactose.....	79
24	Dissolution profiles of indomethacin capsules. Comparative plot between wet kneaded mixture 1: 1 molar ratio, physical mixture 1: 1 molar ratio, mixed with lactose and the mixture using 1 % w/w sodium lauryl sulfate (in solution form).....	80
25	Dissolution profiles of indomethacin capsules. Comparative plot between wet kneaded mixture 1: 2 molar ratio, physical mixture 1: 2 molar ratio, mixed with lactose and the mixture using 1 % w/w sodium lauryl sulfate (in solution form).....	80
26	Dissolution profiles of indomethacin capsules,aging for 3 months (ind : $\beta$ -cd 1:1 molar ratio 50, 100 % w/w water wet kneading 30 minutes).....	81
27	Dissolution profiles of indomethacin capsules,aging for 3 months (ind : $\beta$ -cd 1: 1 molar ratio 150 % w/w water wet kneading 30 minutes, kneading at ambient temperature and water bath 60 °C.....	81
28	Dissolution profiles of indomethacin capsules,aging for 3 months (ind : $\beta$ -cd 1:2 molar ratio 50 % w/w water wet kneading 30 minutes, 150 % w/w water, wet kneading 90 minutes.....	82

<b>Fig</b>		<b>Page</b>
29	Dissolution profiles of indomethacin capsules, aging for 3 months (ind : $\beta$ -cd 1:2 molar ratio, 50 % w/w water kneading at water bath 60 °C, 15 minutes and using 1% w/w sodium lauryl sulfate in powder form.....	82
30	Dissolution profiles of indomethacin capsules, aging for 3 months (ind : $\beta$ -cd physical mixture 1:2 molar ratio, mix with lactose.....	83
31	HPLC chromatograms of indomethacin .....	84
32	Dissolution profiles of piroxicam tablets (piroxicam from Italy) prepared in the condition of pir: $\beta$ -cd 1:1 molar ratio, 50 % w/w water, with different kneading times 30, 60 and 90 minutes.....	88
33	Dissolution profiles of piroxicam tablets (piroxicam from Italy) prepared in the condition of pir: $\beta$ -cd 1:1 molar ratio, 100 % w/w water, with different kneading times 30, 60 and 90 minutes.....	88
34	Dissolution profiles of piroxicam tablets (piroxicam from Italy) prepared in the condition of pir: $\beta$ -cd 1:1 molar ratio, 150 % w/w water, with different kneading times 30, 60 and 90 minutes.....	89

<b>Fig</b>		<b>Page</b>
35	Dissolution profiles of piroxicam tablets (piroxicam from Italy) prepared in the condition of pir: $\beta$ -cd 1:1 molar ratio, 50, 100, 150 %w/w water, kneaded at water bath 60 °C with different kneading times.....	89
36	Dissolution profiles of piroxicam tablets (piroxicam from Italy) prepared in the condition of pir : $\beta$ -cd 1:2 molar ratio, 50 % w/w water, with different kneading times 30 and 60 minutes.....	90
37	Dissolution profiles of piroxicam tablets (piroxicam from Italy) prepared in the condition of pir: $\beta$ -cd 1:2 molar ratio, 100 % w/w water, with different kneading times 30, 60 and 90 minutes.....	90
38	Dissolution profiles of piroxicam tablets (piroxicam from Italy) prepared in the condition of pir: $\beta$ -cd 1:2 molar ratio 150 % w/w water with different kneading times 30, 60 and 90 minutes.....	91
39	Dissolution profiles of piroxicam tablets (piroxicam from Italy) prepared in the condition of pir: $\beta$ -cd 1: 2 molar ratio, 50, 100 and 150 % w/w water, kneaded at water bath 60 °C with different kneading times.....	91

<b>Fig</b>		<b>Page</b>
40	Dissolution profiles of piroxicam tablets (piroxicam from Italy) prepared from the physical mixtures of piroxicam : $\beta$ -cd 1:1,1:2, 1% w/w sodium lauryl sulfate and mix with starch + lactose.....	92
41	Dissolution profiles of piroxicam tablets (piroxicam from Italy and Hong Kong), using starch+lactose as diluents, and piroxicam powder.....	92
42	Dissolution profiles of piroxicam tablets Comparative plot between wet kneaded mixture 1: 1 molar ratio, physical mixture 1:1 molar ratio, mix with starch+lactose and using 1 % w/w sodium lauryl sulfate.....	93
43	Dissolution profiles of piroxicam tablets. Comparative plot between wet kneaded mixture 1:2 molar ratio, physical mixture 1: 2 molar ratio, mix with starch+lactose and using 1 % w/w sodium lauryl sulfate.....	93
44	Dissolution profiles of piroxicam tablets (piroxicam from Italy and Hong Kong) prepared in the condition of pir: $\beta$ -cd 1:1 molar ratio, 50, % w/w water with kneading time 30 minutes.....	94
45	Dissolution profiles of piroxicam tablets (piroxicam from Italy and Hong Kong) prepared in the condition of physical mixture 1:2 molar ratio and using 1 % w/w sodium lauryl sulfate.....	94

<b>Fig</b>		<b>Page</b>
46	Dissolution profiles of piroxicam tablets (piroxicam from Italy, aging for 3 months (pir: $\beta$ -cd 1:1 molar ratio, 50 and 100 % w/w water with kneading times 30 minutes).....	95
47	Dissolution profiles of piroxicam tablets (piroxicam from Italy, aging for 3 months, pir: $\beta$ -cd 1:1 molar ratio, 150 % w/w water, pir: $\beta$ -cd 1:2 molar ratio, 50 % w/w water with kneading times 30 minutes).....	95
48	Dissolution profiles of piroxicam tablets (piroxicam from Italy, aging for 3 months, pir: $\beta$ -cd 1:1 molar ratio 150 % w/w water, pir: $\beta$ -cd 1:2 ratio molar 50 % w/w water with kneading times 30 minutes).....	96
49	Dissolution profiles of piroxicam tablets (piroxicam from Italy, aging for 3 months, piroxicam mix with 1 % w/w sodium lauryl sulfate and piroxicam mix with starch+lactose.....	96
50	HPLC chromatograms of piroxicam .....	97
51	Standard curve of indomethacin.....	108
52	Standard curve of piroxicam.....	123



**ABBREVIATIONS**

% la	percent labeled amount
$\beta$ -cd	$\beta$ -cyclodextrin
$^{\circ}\text{C}$	celcius degree
$\mu\text{l}$	microlitre
$\text{A}^{\circ}$	angstrom
DSC	differential scanning calorimeter
g, gm	gram
HPLC	high performance liquid chromatography
hr	hour
ind	indomethacin
IR	infrared
Kp	kilopound
M	molarity
mcg, $\mu\text{g}$	microgram
mg	milligram
min	minute
ml	millilitre
nm	nanometer
pir	piroxicam
PVP	polyvinylpyrrolidone
RH	relative humidity
RT	room temperature
SD	standard deviation
sem	standard error of mean
temp	temperature