

การเพิ่มอัตราการละลายของตัวยาละลายน้ำยากโดยใช้โครสคาเมลโลส
เป็นสารช่วยการแตกตัวของเม็ดยา



เรืออากาศเอก ทวีศักดิ์ เทรฐยา

ศูนย์วิทยทรัพยากร
วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. ๒๕๖๔

ISBN 974-564-584-2

013339

I15758606

INCREASING DISSOLUTION RATES OF POORLY SOLUBLE DRUGS
BY USING CROSCARMELOSE AS TABLET DISINTEGRANT

FLIGHT LIEUTENANT THAVISAK TERUYA

ศูนย์วิทยทรัพยากร

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

1985



หัวข้อวิทยานิพนธ์	การเพิ่มอัตราการละลายของตัวยาละลายน้ำยาก โดยใช้โครอสคาเมลโลส เป็นสารช่วยการแตกตัวของเม็ดยา
ชื่อนิสิต	เรืออากาศเอก ทวีศักดิ์ เทรุธยา
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ ดร.เปรียา อาตมียะนันท์ อาจารย์ ดร.กาญจน์พิมล จงเสถียร
ภาควิชา	เภสัชอุตสาหกรรม
ปีการศึกษา	2528

บทคัดย่อ

การศึกษาทดลองเพิ่มอัตราการละลายของตัวยาละลายน้ำยาก : กริซิโอฟูริน, เพอร์นิโซโลน และฟูโรเซไมด์ พบว่าเมื่อใช้โครอสคาเมลโลสโซเดียมเป็นสารช่วยการแตกตัวของเม็ดยาสามารถเพิ่มอัตราการละลายของตัวยาที่ไม่ชอบน้ำและละลายน้ำยาก ชนิดต่างๆดังกล่าวได้อย่างเด่นชัด ทั้งในเม็ดยาที่เตรียมโดยวิธีแกรนูลเปียกและแกรนูลแห้ง

อัตราการละลายของตัวยาละลายน้ำยากชนิดต่าง ๆ จากเม็ดยาซึ่งเตรียมโดยวิธีแกรนูลเปียก จะสูงกว่าอัตราการละลายของตัวยาละลายน้ำยากจากเม็ดยาซึ่งเตรียมโดยใช้แกรนูลแห้งซึ่งการศึกษาทดลองได้แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างอัตราการละลายของตัวยาและระดับความเข้มข้นของโครอสคาเมลโลสโซเดียม (Ac-Di-Sol^R) ที่ใช้

สำหรับเม็ดยาที่ใช้ Ac-Di-Sol^R เป็นสารช่วยการแตกตัวของเม็ดยา ความแข็งของเม็ดยาไม่มีผลต่ออัตราการละลายของตัวยาที่ประกอบในเม็ดยา แต่มีผลต่อระยะเวลาการแตกตัวของเม็ดยา

การศึกษาเปรียบเทียบผลของสารช่วยการแตกตัวของเม็ดยาชนิดต่าง ๆ Ac-Di-Sol^R, Avicel^R PH 101, Polyplasdone^R XL และ Explotab^R ต่ออัตราการละลายของตัวยาละลายน้ำยากชนิดต่าง ๆ พบว่า Ac-Di-Sol^R แสดงตัวเป็นสารช่วยการแตกตัวของเม็ดยาที่ดีที่สุด ในระหว่างสารช่วยการแตกตัวของเม็ดยาเหล่านี้

การเติมสารช่วยการแตกตัวของเม็ดยา (Ac-Di-Sol^R) ลงในแกรนูลโดยวิธีเติมสารช่วยการแตกตัวของเม็ดยาภายในแกรนูล, เติมสารช่วยการแตกตัวของเม็ดยาภายนอกแกรนูลหรือเติมสารช่วยการแตกตัวของเม็ดยาภายในแกรนูลครั้งหนึ่งและอีกครั้งหนึ่งเติมภายนอกแกรนูลพบว่าอัตราการละลายของตัวยาได้ผลเหมือนกัน

จากการทดลองพบว่าครอสคาเมลโลส โซเดียม (Ac-Di-Sol^R) เป็นสารช่วยการแตกตัวของเม็ดยาที่ดีมาก สำหรับตัวยาละลายน้ำยากและสามารถเพิ่มอัตราการละลายของตัวยาละลายน้ำยากได้อย่างมาก เมื่อใช้ในระดับความเข้มข้นต่ำ



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Thesis Title Increasing Dissolution Rates of Poorly Soluble
 Drugs by Using Croscarmellose as Tablet Disintegrant

By Flight Lieutenant Thavisak Teruya

Thesis Advisor: Associate Professor Preeya Atmiyanan,
 Docteur en Pharmacie

 : Garnpimol Chongsathien, Ph.D.

Department Manufacturing Pharmacy

Academic Year 1985



ABSTRACT

A study was carried out to increase dissolution rates of poorly soluble drugs : griseofulvin, prednisolone, and furosemide. Croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol^R), as tablet disintegrant, was shown to markedly improve the dissolution rates of these hydrophobic and poorly soluble drugs both in wet granulation and dry granulation methods.

The dissolution rates of poorly soluble drugs from tablets manufactured by wet granulation were found to be higher than those obtained from tablets manufactured by dry granulation. A relationship between drug dissolution and extent of Ac-Di-Sol^R was shown.

For tablets containing Ac-Di-Sol^R, the hardness of tablets was shown to have no effect on the dissolution but significantly affected the disintegration.

Comparative study of the effect of various disintegrants : Ac-Di-Sol^R, Avicel^R PH 101, Polyplasdone^R XL, and Explotab^R on dissolution rates, Ac-Di-Sol^R showed to be the best tablet disintegrants.

Whether incorporating Ac-Di-Sol^R (as tablet disintegrant) into granules by intragranular, extragranular or 50 % intragranular plus 50 % extragranular method , the dissolution rates of tablets were the same.

Croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol^R) was found to be excellent tablet disintegrant for poorly soluble drugs and could extensively increase dissolution rates of poorly soluble drugs, when used at the low concentration.



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ACKNOWLEDGEMENTS

I wish to express my sincere gratitude to Associate Professor Dr. Preeya Atmiyanan and Dr. Garnpimol Chongsathein, instructors in the Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for their helpful advice, correction, guidance and encouragement throughout this study.

Finally, I gratefully acknowledge the help and encouragement received from scores of individual, to numerous to mention by name.



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT.....	iv
ENGLISH ABSTRACT.....	vi
ACKNOWLEDGEMENTS.....	viii
LIST OF TABLES.....	x
LIST OF FIGURES.....	xiv
CHAPTER	
I INTRODUCTION.....	1
II MATERIALS AND METHODS.....	17
III RESULTS	30
IV DISCUSSION AND CONCLUSIONS.....	103
REFERENCES	109
APPENDIX	114
VITA	124

LIST OF TABLES

Table	Page
1. The Formulations of Experimental Griseofulvin Tablets.	19
2. The Formulations of Experimental Prednisolone Tablets.	20
3. The Formulations of Experimental Furosemide Tablets...	21
4. Experimental Formulations of Three Drugs With Various Disintegrants	24
5. The Absorbance of Standard Solution of Griseofulvin in 1:100 HCl in Aqueous Solution +0.02 % Polysorbate 80 at 292.8 NM	27
6. The Absorbance of Standard Solution of Prednisolone in 1:100 HCl in Aqueous Solution +0.02 % Polysorbate 80 at 246.3 NM	28
7. The Absorbance of Standard Solution of Furosemide in 1:100 HCl in Aqueous Solution +0.02 % Polysorbate 80 at 232.3 NM	29
8. Effect of Disintegrants on Weight Variation of Griseofulvin Tablets	31
9. Effect of Disintegrants on Thickness of Griseofulvin tablets	32
10. Effect of Disintegrants on Tablet Hardness of Griseofulvin Tablets.....	33

Table	Page
11. Effect of Disintegrants on the Friability of Griseofulvin Tablets	34
12. Effect of Different Disintegrants on Disintegration Time of Griseofulvin Tablets	36
13. Effect of Different Disintegrants on Dissolution Time ($t_{85\%}$) of Griseofulvin Tablets	45
14. Effect of Disintegrants on Weight Variation of Prednisolone Tablets	56
15. Effect of Disintegrants on Thickness of Prednisolone Tablets	57
16. Effect of Disintegrants on Tablet Hardness of Prednisolone Tablets	58
17. Effect of Disintegrants on the Friability of Prednisolone Tablets	59
18. Effect of Different Disintegrants on Disintegration Time of Prednisolone Tablets	63
19. Effect of Different Disintegrants on Dissolution Time ($t_{70\%}$) of Prednisolone Tablets	66
20. Effect of Disintegrants on Weight Variation of of Furosemide Tablets	80
21. Effect of Disintegrants on Thickness of Furosemide Tablets	81

Table	Page
22. Effect of Disintegrants on Tablet Hardness of Furosemide Tablets	82
23. Effect of Disintegrants on the Friability of Furosemide Tablets	83
24. Effect of Different Disintegrants on Disintegration Time of Furosemide Tablets	88
25. Effect of Different Disintegrants on Dissolution Time ($t_{65\%}$) of Furosemide Tablets ,.....	90
26. Effect of Disintegrant on Disintegration Time of Griseofulvin Tablets	115
27. Effect of Disintegrant on Disintegration Time of Prednisolone Tablets.....	116
28. Effect of Disintegrant on Disintegration Time of Furosemide Tablets	117
29. Effect of Disintegrant on Dissolution Time ($t_{85\%}$) of Griseofulvin Tablets	118
30. Effect of Disintegrant on Dissolution Time ($t_{70\%}$) of Prednisolone Tablets	119
31. Effect of Disintegrants on Dissolution Time ($t_{65\%}$) of Furosemide Tablets	120
32. Effect of The Methods of Incorporating Disintegrant into Granules on The Weight Variation of Griseofulvin Tablets(Formula No.3), Prednisolone Tablets (Formula No. 10), and Furosemide Tablets (Formula No. 17)	125

Table	Page
33. Effect of The Methods of Incorporating Disintegrant into Granules on The Thickness of Griseofulvin Tablets (Formula No.3), Prednisolone Tablets (Formula No. 10), and Furosemide Tablets (Formula No. 17)..	121
34. Effect of The Methods of Incorporating Disintegrant into Granules on The Hardness of Griseofulvin Tablets (Formula No.3), Prednisolone Tablets (Formula No. 10), and Furosemide Tablets (Formula No. 17).....	122
35. Effect of The Methods of Incorporating Disintegrant into Granules on The Friability of Griseofulvin Tablets (Formula No.3), Prednisolone Tablets (Formula No.10), and Furosemide Tablets (Formula No. 17).....	122
36. Effect of The Methods of Incorporating Disintegrant into Granules on Disintegration Time of Griseofulvin Tablets (Formula No.3), Prednisolone Tablets (Formula No. 10), and Furosemide Tablets (Formula No.17)	123
37. Effect of The Methods of Incorporating Disintegrant into Granules on Dissolution Time of Griseofulvin Tablets (Formula No.3), Prednisolone Tablets (Formula No 10.), and Furosemide Tablets(Formula No.17)	123

LIST OF FIGURES

Figure	Page
1. Drug dissolution from a tablet dosage form followed by absorption into the bloodstream.....	2
2. Mechanism of dissolution.....	4
3. Dissolution-rate curve for a directly compressed or slugged tablet.....	7
4. Dissolution-rate curve for a wet granulated tablet	7
5. Idealized structure of sodium carboxymethyl cellulose.....	14
6. Effect of extent of disintegrant on disintegration time of griseofulvin tablets made by wet granulation.....	37
7. Effect of extent of disintegrant on disintegration time of griseofulvin tablets made by dry granulation.....	38
8. Dissolution profiles of griseofulvin tablets, formula 1-7, hardness 5-7 kp (Wet granulation)....	43
9. Dissolution profiles of griseofulvin tablets, formula 1-7, hardness 9-11 kp (Wet granulation)...	40
10. Dissolution profiles of griseofulvin tablets, formula 1-7, hardness 5-7 kp (Dry granulation)....	41

Figure	Page
11. Relationship between extent of disintegrant and dissolution Time (t ₈₅ %) of griseofulvin tablets.	43
12. Effect of different disintegrants on dissolution of griseofulvin from tablets made by wet granulation, hardness 5-7 kp	46
13. Effect of different disintegrants on dissolution of griseofulvin from tablets made by wet granulation, hardness 9-11 kp	47
14. Effect of different disintegrants on dissolution of griseofulvin from tablets made by dry granulation, hardness 5-7 kp	48
15. Effect of tablet hardnesses on dissolution of griseofulvin tablets (Wet granulation).....	51
16. Effect of tablet hardnesses on dissolution of griseofulvin tablets (Wet granulation).....	52
17. Effect of processing on dissolution of griseofulvin tablets, hardness 5-7 kp.....	53
18. Effect of the methods of incorporating disintegrant into granules on dissolution of griseofulvin from tablets made by wet granulation, hardness 5-7 kp	54
19. Effect of extent of disintegrant on disintegration time of prednisolone tablets made by wet granulation..	61
20. Effect of extent of disintegrant on disintegration time of prednisolone tablets made by dry granulation..	62

Figure	Page
21. Dissolution profiles of prednisolone tablets, formula 8-14, hardness 1-2 kp (Wet granulation)...	67
22. Dissolution profiles of prednisolone Tablets, formula 8-14, hardness 3-5 kp (Wet granulation)...	68
23. Dissolution profiles of prednisolone tablets, formula 8-14, hardness 1-2 kp (Dry granulation)...	69
24. Relationship between extent of disintegrant and dissolution time (t 70%) of prednisolone tablets..	70
25. Effect of different disintegrants on dissolution of prednisolone from tablets made by wet granulation, hardness 1-2 kp.....	71
26. Effect of different disintegrants on dissolution of prednisolone from tablets made by wet granulation, hardness 3-5 kp.....	72
27. Effect of different disintegrants on dissolution of prednisolone from tablets made by dry granulation, hardness 1-2 kp.....	73
28. Effect of tablet hardnesses on dissolution of prednisolone tablets (Wet granulation).....	74
29. Effect of tablet hardnesses on dissolution of prednisolone tablets (Wet granulation).....	75
30. Effect of processing on dissolution of prednisolone tablets, hardness 1-2 kp.....	77

Figure	Page
31. Effect of the methods of incorporating disintegrant into granules on dissolution of prednisolone from tablets made by wet granulation, hardness 1-2 kp...	78
32. Effect of extent of disintegrant on disintegration time furosemide tablets made by wet granulation.....	85
33. Effect of extent of disintegrant on disintegration time furosemide tablets made by dry granulation	86
34. Dissolution profiles of furosemide tablets, formula 15-21, hardness 4-6 kp (Wet granulation).....	91
35. Dissolution profiles of furosemide tablets, formula 15-21, hardness 8-11 kp (Wet granulation).....	92
36. Dissolution profiles of furosemide tablets, formula 15-21, hardness 4-6 kp (Dry granulation).....	93
37. Relationship between extent of disintegrant and dissolution time ($t_{65\%}$) of furosemide tablets....	94
38. Effect of different disintegrants on dissolution of furosemide from tablets made by wet granulation, hardness 4-6 kp.....	95
39. Effect of different disintegrants on dissolution of furosemide from tablets made by wet granulation, hardness 8-11 kp.....	96
40. Effect of different disintegrants on dissolution of furosemide from tablets made by dry granulation, hardness 4-6 kp.....	97

Figure

Page

- | | |
|---|-----|
| 41. Effect of tablet hardnesses on dissolution of furosemide tablets (Wet granulation)..... | 98 |
| 42. Effect of tablet hardnesses on dissolution of furosemide tablets (Wet granulation)..... | 99 |
| 43. Effect of processing on dissolution of furosemide tablets, hardness 4-6 kp..... | 101 |
| 44. Effect of the methods of incorporating disintegrant into granules on dissolution of furosemide from tablets made by wet granulation, hardness 4-6 kp..... | 102 |



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย