

คุณสมบัติการเป็นสารช่วยแตกกระจายตัวในยาเม็ดของ
โซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสซึ่งทำปฏิกิริยาเชื่อมขวางด้วยโซเดียมไทรเมตาฟอสเฟต

นางสาว นีรนุช ภูวกุล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชอุตสาหกรรม ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2540

ISBN 974-637-832-5

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

TABLET DISINTEGRATING PROPERTY OF
SODIUM CARBOXYMETHYLCELLULOSE CROSS-LINKED WITH
SODIUM TRIMETAPHOSPHATE

Miss Neeranuch Phuvagul

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Industrial Pharmacy

Department of Industrial Pharmacy

Graduate School

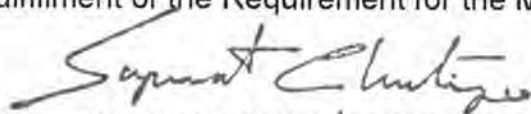
Chulalongkorn University

Academic Year 1997

ISBN 974-637-832-5

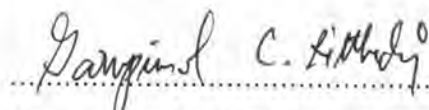
Thesis Title Tablet Disintegrating Property of Sodium
Carboxymethylcellulose Cross-linked with Sodium
Trimetaphosphate
By Miss Neeranuch Phuvagul
Department Manufacturing Pharmacy
Thesis Advisor Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.

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

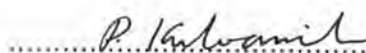


..... Dean of Graduate School
(Professor Supawat Chutivongse, M.D.)

Thesis Committee



..... Chairman
(Associate Professor Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D.)



..... Thesis Advisor
(Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)



..... Member
(Associate Professor Parunee Thanomkiat, M.Pharm.St.)



..... Member
(Associate Professor Chaicho Chaichantipyuth, M.Sc. in Pharm)

นිරนุช ภูวกุล : คุณสมบัติการเป็นสารช่วยแตกกระจายตัวในยาเม็ดของโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสซึ่งทำปฏิกิริยาเชื่อมขวางด้วยโซเดียมไตรเมตาฟอสเฟต (TABLET DISINTEGRATING PROPERTY OF SODIUM CARBOXYMETHYLCELLULOSE CROSS-LINKED WITH SODIUM TRIMETAPHOSPHATE) อ. ที่ปรึกษา : รศ. ดร. พงษ์ ภูวานิช, 144 หน้า. ISBN 974-637-832-5.

การประเมินคุณสมบัติการเป็นสารช่วยแตกกระจายตัวของโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสซึ่งทำปฏิกิริยาเชื่อมขวางด้วยโซเดียมไตรเมตาฟอสเฟต เปรียบเทียบกับโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสที่ใช้เป็นสารตั้งต้น, Ac-di-sol[®], Nymcel[®], Primojel[®] และแป้งข้าวโพด ทำการศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของสารช่วยแตกกระจายตัว (การคูดน้ำ การพองตัว ปริมาตรนอนกัน และ ความสามารถในการอุ้มน้ำ) เพื่อจำแนกประสิทธิภาพของสารเหล่านี้ อาจเป็นไปได้ว่าการพองตัวของโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสที่เกิดการเชื่อมขวางนี้ทำให้เกิดการแตกกระจายตัวของเม็ดยา ในสูตรตำรับยาเม็ดที่ละลายน้ำซึ่งเตรียมโดยวิธีตอกโดยตรง พบว่าโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสที่เกิดการเชื่อมขวางมีคุณสมบัติการเป็นสารช่วยแตกกระจายตัวที่ดีกว่าโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสที่ไม่ได้ตัดแปร และดีเทียบเท่ากับยาเม็ดที่ประกอบด้วย Ac-di-sol[®], Nymcel[®], Primojel[®] และแป้งข้าวโพด ส่วนในสูตรตำรับยาเม็ดที่ไม่ละลายน้ำพบว่าโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสที่เกิดการเชื่อมขวางมีประสิทธิภาพดีกว่าโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสที่ไม่ได้ตัดแปร และแป้งข้าวโพด แต่ดีไม่เท่ากับยาเม็ดที่ประกอบด้วย Ac-di-sol[®], Nymcel[®] และ Primojel[®] ผลการทดสอบการแตกกระจายตัวในยาเม็ดพาราเซตามอลที่มีสารช่วยแตกกระจายตัวปริมาณ 4% พบว่าโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสที่เกิดการเชื่อมขวางมีประสิทธิภาพดีกว่าโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสที่ไม่ได้ตัดแปร แต่ประสิทธิภาพไม่ดีเท่ากับ Ac-di-sol[®], Nymcel[®], Primojel[®] และแป้งข้าวโพด และเวลาซึ่งมีตัวยาพาราเซตามอลถูกปลดปล่อยออกมาในปริมาณ 80% ของยาเม็ดที่มีโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสที่เกิดการเชื่อมขวาง, Ac-di-sol[®], Nymcel[®] และ Primojel[®] จะสั้นกว่ายาเม็ดที่มีแป้งข้าวโพดเป็นสารช่วยแตกกระจายตัว สูตรตำรับที่ประกอบด้วยโซเดียมคาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลสที่ไม่ได้ตัดแปรให้ค่าการละลายของพาราเซตามอลต่ำกว่ามาตรฐาน (USP XXIII) ซึ่งกำหนดให้ยาละลายไม่ต่ำกว่า 80% (Q) ภายในเวลา 30 นาที

ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม
สาขาวิชาเภสัชอุตสาหกรรม
ปีการศึกษา2540

ลายมือชื่อนิติ น.น.ช. ภูวกุล
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

C875230 : MAJOR MANUFACTURING PHARMACY

KEY WORD:

CROSS-LINKED / DISINTEGRATION / MODIFIED SODIUM
CARBOXYMETHYLCELLULOSE / SODIUM CARBOXYMETHYLCELLULOSE / SODIUM
TRIMETAPHOSPHATE

NEERANUCH PHUVAGUL : TABLET DISINTEGRATING PROPERTY OF SODIUM
CARBOXYMETHYLCELLULOSE CROSS-LINKED WITH SODIUM TRIMETAPHOSPHATE.

THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. POJ KULVANICH, Ph.D. 144 pp. ISBN 974-637-832-5.

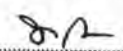
The disintegrating property of sodium carboxymethylcellulose cross-linked with sodium trimetaphosphate was evaluated and compared to that of sodium carboxymethylcellulose used as starting material, Ac-di-sol[®], Nymcel[®], Primojel[®], and corn starch. Certain physical parameters of the disintegrants (water uptake, swelling, sedimentation volume and hydration capacity) were determined for the purpose of differentiation their relative efficiency. It was postulated that swelling of cross-linked sodium carboxymethylcellulose appeared to be responsible for its tablet disintegration property. Cross-linked sodium carboxymethylcellulose demonstrated superior disintegrating property over unmodified sodium carboxymethylcellulose and comparable to Ac-di-sol[®], Nymcel[®], Primojel[®] and corn starch in the soluble tablet formulations made by direct compression. Whereas in insoluble tablet formulations cross-linked sodium carboxymethylcellulose showed more effective than unmodified sodium carboxymethylcellulose and corn starch and inferior to Ac-di-sol[®], Nymcel[®] and Primojel[®]. In paracetamol tablets with 4% disintegrant, the disintegration testing results indicated that cross-linked sodium carboxymethylcellulose was superior to unmodified sodium carboxymethylcellulose but not as effective as Ac-di-sol[®], Nymcel[®], Primojel[®] and corn starch. And $T_{80\%}$ of paracetamol tablet containing modified sodium carboxymethylcellulose, Ac-di-sol[®], Nymcel[®] and Primojel[®] was shorter than corn starch. Formulation containing unmodified sodium carboxymethylcellulose did not meet official compendial (USP XXIII) requirement of 80% (Q) drug dissolved in 30 minutes.

ภาควิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม.....

สาขาวิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม.....

ปีการศึกษา.....2540.....

ลายมือชื่อนิสิต.....ศุภพร ภูวกุล.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..........

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor, Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D., for his valuable advice, guidance and encouragement throughout this study. His patience, kindness and understanding are also deeply appreciated.

My special thanks is expressed to Assistant Professor Rutt Suttisri, Ph.D., Department of Pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for his advice and suggestion in IR spectrophotometry

A special thank is given to Thai Cellulose Products Ltd. for providing sodium carboxymethylcellulose (Hycel[®]) used in this study.

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

The special acknowledgement is given to all staffs in the Department of Manufacturing Pharmacy for their kindness assistance in the experimental work.

The love and encouragement given to me by my parents are invaluable.

CONTENTS

	Page
Thai Abstract.....	iv
English Abstract.....	v
Acknowledgements.....	vi
List of Tables.....	viii
List of figures.....	xiii
Abbreviations.....	xv
Chapter	
I General Background.....	1
II Experimental.....	19
III Results and Discussion.....	37
IV Conclusions.....	108
References.....	111
Appendices.....	122
Vitae.....	144

LIST OF TABLES

Table		Page
1	Minimum viscosities for good disintegration properties.....	7
2	Formulation of the modification of sodium carboxymethylcellulose.....	23
3	The specification of sodium carboxymethylcellulose used in this study.....	23
4	Tablet compositions for evaluation of disintegrating property.	32
5	General formula for paracetamol tablets.....	34
6	The appearance of sodium carboxymethylcellulose cross-linked with sodium trimetaphosphate with the varying in the ratio of methanol to water.....	38
7	Phosphate content and viscosity of modified sodium carboxymethylcellulose at various cross-linking time.....	40
8	The appearance of sodium carboxymethylcellulose cross-linked with sodium trimetaphosphate with the varying in the viscosity of sodium carboxymethylcellulose.....	41
9	Phosphorus and phosphate content in sodium carboxymethylcellulose and modified sodium carboxymethylcellulose.....	42
10	DSC peak temperature of sodium trimetaphosphate, sodium carboxymethylcellulose and modified sodium carboxymethylcellulose	48
11	Viscosity of sodium carboxymethylcellulose and modified sodium carboxymethylcellulose	49

Table	(cont.)	Page
12	The average particle size and specific surface area of sodium carboxymethylcellulose and modified sodium carboxymethylcellulose.....	59
13	Bulk density, tapped density and percent compressibility of sodium carboxymethylcellulose and modified sodium carboxymethylcellulose.....	61
14	Moisture content of sodium carboxymethylcellulose and modified sodium carboxymethylcellulose.....	63
15	The volume of water uptake of disintegrants at various time intervals.....	65
16	The rate of water uptake of disintegrants at various time intervals.....	67
17	The average particle size of disintegrants in water and methanol.....	74
18	The sedimentation volume of disintegrants.....	80
19	The hydration capacity of disintegrants.....	83
20	Disintegration time of lactose tablets containing different disintegrants at various compressional forces.....	85
21	Disintegration time of dibasic calcium phosphate dihydrate tablets containing different disintegrants at various compressional forces.....	87
22	Physical properties of paracetamol tablets with 4% disintegrants.....	101
23	The dissolution of paracetamol tablets containing various disintegrants.....	104
24	T _{80%} of paracetamol tablets containing various disintegrants.....	107

Table (cont.)	Page
25 Absorbance of potassium dihydrogen phosphate determined at 500 nm.....	123
26 Absorbance of paracetamol determined at 243.4 nm.....	124
27 The cumulative percent under size of NaCMC ₁	125
28 The cumulative percent under size of M ₁	126
29 The cumulative percent under size of NaCMC ₂	127
30 The cumulative percent under size of M ₂	128
31 The cumulative percent under size of NaCMC ₃	129
32 The cumulative percent under size of M ₃	130
33 The cumulative percent under size of NaCMC ₄	131
34 The cumulative percent under size of M ₄	132
35 Analysis of variance for phosphate content of modified sodium carboxymethylcellulose at various cross-linking time.....	133
36 Dependent comparison (Duncan's new multiple range test) for phosphate content of modified sodium carboxymethylcellulose at various cross-linking time.....	133
37 Analysis of variance for viscosity of modified sodium carboxymethylcellulose at various cross-linking time.....	134
38 Dependent comparison (Duncan's new multiple range test) for viscosity of modified sodium carboxymethylcellulose at various cross-linking time.....	134
39 Analysis of variance for phosphate content of modified sodium carboxymethylcellulose	135

Table (cont.)	Page
40 Dependent comparison (Duncan's new multiple range test) for phosphate content of modified sodium carboxymethylcellulose	135
41 Analysis of variance for viscosity of modified sodium carboxymethylcellulose.....	136
42 Dependent comparison (Duncan's new multiple range test) for viscosity of modified sodium carboxymethylcellulose.....	136
43 Analysis of variance for volume of water uptake of disintegrants.....	137
44 Dependent comparison (Duncan's new multiple range test) for volume of water uptake of disintegrants.....	137
45 Analysis of variance for rate of water uptake of disintegrants.	138
46 Dependent comparison (Duncan's new multiple range test) for rate of water uptake of disintegrants.....	138
47 Analysis of variance for sedimentation volume of disintegrants.....	139
48 Dependent comparison (Duncan's new multiple range test) for sedimentation volume of disintegrants.....	139
49 Analysis of variance for hydration capacity of disintegrants....	140
50 Dependent comparison (Duncan's new multiple range test) for hydration capacity of disintegrants.....	140
51 Analysis of variance for disintegration time of paracetamol tablets containing various disintegrants.....	141
52 Dependent comparison (Duncan's new multiple range test) for disintegration time of paracetamol tablets containing various disintegrants.....	141
53 Analysis of variance for dissolution of paracetamol tablets containing various disintegrants.....	142

Table (cont.)	Page
54 Dependent comparison (Duncan's new multiple range test) for dissolution of paracetamol tablets containing various disintegrants.....	142
55 The ratio of phosphorus cross-linked of modified sodium carboxymethylcellulose.....	143

LIST OF FIGURES

Figure		Page
1	Diagrammatic representation of apparatus for determination of water uptake of disintegrants.....	29
2	IR spectra of sodium carboxymethylcellulose of various viscosity grades.....	43
3	IR spectra of modified sodium carboxymethylcellulose.....	44
4	IR spectra of sodium trimetaphosphate.....	45
5	DSC thermograms of sodium trimetaphosphate, sodium carboxymethylcellulose and modified sodium carboxymethylcellulose.....	47
6	Photomicrographs of NaCMC ₁	51
7	Photomicrographs of M ₁	52
8	Photomicrographs of NaCMC ₂	53
9	Photomicrographs of M ₂	54
10	Photomicrographs of NaCMC ₃	55
11	Photomicrographs of M ₃	56
12	Photomicrographs of NaCMC ₄	57
13	Photomicrographs of M ₄	58
14	The average particle size and specific surface area of sodium carboxymethylcellulose and modified sodium carboxymethylcellulose.....	60
15	Bulk density, tapped density and percent compressibility of sodium carboxymethylcellulose and modified sodium carboxymethylcellulose	62
16	Moisture content of sodium carboxymethylcellulose and modified sodium carboxymethylcellulose	63

Figure	(cont.)	Page
17	The volume of water uptake profile of disintegrants.....	68
18	The volume of water uptake profile of disintegrants at various time intervals within the first 5 minutes.....	69
19	The rate of water uptake profile of disintegrants.....	70
20	The rate of water uptake profile of disintegrants at various time intervals within the first 5 minutes.....	71
21	The sedimentation volume of disintegrants.....	81
22	The disintegration time of paracetamol tablets containing various disintegrants.....	103
23	The dissolution profile of paracetamol tablets containing various disintegrants.....	105
24	Comparison $T_{80\%}$ of paracetamol tablets containing various disintegrants.....	107
25	Calibration curve of potassium dihydrogen phosphate.....	123
26	Calibration curve of paracetamol.....	124
27	The curve of particle size distribution of NaCMC ₁	125
28	The curve of particle size distribution of M ₁	126
29	The curve of particle size distribution of NaCMC ₂	127
30	The curve of particle size distribution of M ₂	128
31	The curve of particle size distribution of NaCMC ₃	129
32	The curve of particle size distribution of M ₃	130
33	The curve of particle size distribution of NaCMC ₄	131
34	The curve of particle size distribution of M ₄	132

ABBREVIATIONS

°C	degree celsius
g	gram
MeOH	methanol
H ₂ O	water
%	percent
m ² .sec	square meter per second
d _{vs}	volume surface mean diameter
d _{wm}	weight moment mean diameter
Na ₃ P ₃ O ₉	sodium trimetaphosphate
cps	centipoise
μm	micrometer
lb	pound
w/w	weight by weight
r ²	coefficient of determination
rpm	revolution per minute
SEM	scanning electron microscopy
DSC	differential scanning calorimetry
UV	ultraviolet
IR	infrared
SD	standard deviation
ml	milliliter
mg	milligram
nm	nanometer
cm	centimeter
NaCMC ₁	sodium carboxymethylcellulose viscosity 20-50 cps
NaCMC ₂	sodium carboxymethylcellulose viscosity 1730 cps
NaCMC ₃	sodium carboxymethylcellulose viscosity 500-800 cps
NaCMC ₄	sodium carboxymethylcellulose viscosity 1400-1800 cps

M_1	NaCMC ₁ cross-linked with sodium trimetaphosphate
M_2	NaCMC ₂ cross-linked with sodium trimetaphosphate
M_3	NaCMC ₃ cross-linked with sodium trimetaphosphate
M_4	NaCMC ₄ cross-linked with sodium trimetaphosphate