

การพัฒนาอนุภาคประกอบร่วมระหว่างแป้งข้าวเจ้ากับไมโครคริสตัลลินเซลลูโลส
เพื่อใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณชนิดตกโดยตรง



นางวาสนีย์ ถิมวงศ์

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเกสัชศาสตรดุษฎีบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-1708-3

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I 21161598

**DEVELOPMENT OF COMPOSITE PARTICLES OF RICE STARCH AND
MICROCRYSTALLINE CELLULOSE AS DIRECT COMPRESSION DILUENT**



Mrs. Vasinee Limwong

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
**A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Doctor of Philosophy in Pharmaceutics**

Program of Pharmaceutics

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2002

ISBN 974-17-1708-3

Thesis Title Development of Composite Particles of Rice Starch and
Microcrystalline Cellulose as Direct Compression Diluent
By Mrs. Vasinee Limwong
Field of study Pharmaceuticals
Thesis Advisor Associate Professor Poj Kulvanich, Ph. D.
Thesis Co-advisor Narueporn Sutanthavibul, Ph. D.



Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University
in Partial Fulfillment of the Requirements for the Doctor's Degree

Boonyong Tantisira
.....Dean of Faculty of Pharmaceutical Sciences
(Associate Professor Boonyong Tantisira, Ph. D.)

THESIS COMMITTEE

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

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

N. Sutanthavibul
.....Thesis Co-advisor
(Narueporn Sutanthavibul, Ph. D.)

Panida Vayumhasuwan
.....Member
(Assistant Professor Panida Vayumhasuwan, Ph. D.)

N. Vardhanabhuti
.....Member
(Nontima Vardhanabhuti, Ph. D.)

Phuriwat Leesawat
.....Member
(Assistant Professor Phuriwat Leesawat, Ph. D.)

วาทีณี ลิ้มวงศ์ : การพัฒนาอนุภาคประกอบร่วมระหว่างแป้งข้าวเจ้ากับไมโครคริสตัลลินเซลลูโลสเพื่อใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณชนิดตอกโดยตรง (DEVELOPMENT OF COMPOSITE PARTICLES OF RICE STARCH AND MICROCRYSTALLINE CELLULOSE AS DIRECT COMPRESSION DILUENT)
 อ. ที่ปรึกษา : รศ. ดร. พงษ์ กุลวานิช, อ. ที่ปรึกษาร่วม : อ. ดร. นฤพร สุตตันทวิบูลย์, 197 หน้า,
 ISBN 974-17-1708-3

เตรียมอนุภาคประกอบร่วมระหว่างแป้งข้าวเจ้ากับไมโครคริสตัลลินเซลลูโลส (MCC) ด้วยวิธีการพ่นแห้งเพื่อวัตถุประสงค์ในการใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณชนิดตอกโดยตรง ใช้แป้งข้าวเจ้าจากธรรมชาติ 2 ชนิด ได้แก่ แป้งข้าวเจ้าที่ไม่ได้สกัดโปรตีน (rice flour) และแป้งข้าวเจ้าที่มีโปรตีนต่ำ (rice starch) ไมโครคริสตัลลินเซลลูโลสที่ใช้ประกอบด้วยอนุภาค 2 ขนาด คือ กัณชขนาดด้วยตะแกรงขนาด 45 ไมครอน (VS) และทำการย่อยขนาดด้วยเครื่องเจทมิลล์ (VJM) นำอนุภาคประกอบร่วมที่เตรียมได้มาประเมินคุณลักษณะของผงสาร เช่น ความชื้น มุมขณะสงบ ความหนาแน่นปรากฏ ความหนาแน่นขณะอัด เปรอร์เซ็นต์ความอัดตัว และนำมาคำนวณดัชนีการไหล (flowability index) พบว่าการเพิ่มปริมาณของไมโครคริสตัลลินเซลลูโลสในอนุภาคประกอบร่วมจะเพิ่มความสามารถในการตอกอัดแต่ดัชนีการไหลจะต่ำลง อนุภาคประกอบร่วมที่มีแป้งข้าวเจ้าโปรตีนต่ำจะมีความสามารถในการตอกอัดสูงกว่าการใช้แป้งข้าวเจ้าที่ไม่ได้สกัดโปรตีน อนุภาคประกอบร่วมระหว่างแป้งกับไมโครคริสตัลลินเซลลูโลสที่เตรียมจากการลดขนาดทั้งสองวิธีให้ความแข็งแรงของเม็ดยาไม่แตกต่างกัน แต่อนุภาคประกอบร่วมที่ผลิตจากไมโครคริสตัลลินเซลลูโลสที่ย่อยขนาดโดยเครื่องย่อยจะมีลักษณะของอนุภาคที่กลมกว่า จาก DSC thermograms ของผงสารอนุภาคประกอบร่วมที่เตรียมจากแป้งข้าวเจ้าที่สกัดโปรตีนและไมโครคริสตัลลินเซลลูโลส พบว่าการเพิ่มขึ้นของไมโครคริสตัลลินเซลลูโลสในตำรับอาจช่วยเพิ่มการเกิดเจลที่ผิวของเม็ดแป้ง และเนื่องจากอนุภาคประกอบร่วมระหว่างแป้งข้าวเจ้าที่สกัดโปรตีนและไมโครคริสตัลลินเซลลูโลสที่ย่อยขนาดด้วยเครื่องย่อยขนาดที่อัตราส่วนเท่ากับ 7 : 3 ให้คุณสมบัติของเม็ดยาและการไหลของผงสารที่ดี รวมทั้งมีความเหมาะสมของปริมาณเซลลูโลสที่ใช้ในการผลิต จึงเลือกอนุภาคประกอบร่วมที่อัตราส่วนนี้มาศึกษาผลของตัวแปรของวิธีการผลิตด้วยเครื่องพ่นแห้ง เช่น ความเข้มข้น อัตราการพ่นสาร อุณหภูมิลมเข้า และความดันหัวสเปรย์ อนุภาคประกอบร่วมที่ได้จากการเพิ่มขนาดการผลิตและผลิตในครั้งต่างๆ กันจะมีคุณสมบัติของผงสารและยาเม็ดที่ได้ไม่แตกต่างกัน เมื่อนำอนุภาคประกอบร่วมนี้มาใช้เป็นสารเพิ่มปริมาณชนิดตอกโดยตรงในการผลิตยาเม็ดและทำการประเมินผลเปรียบเทียบกับสารเพิ่มปริมาณชนิดตอกโดยตรงที่มีจำหน่ายในท้องตลาด ได้แก่ Vivapur[®] Eratab[®] Tablettose[®] และ Cellactose[®] โดยศึกษาคุณสมบัติทางกายภาพของผงสารและยาเม็ด เหมือนกับสารช่วยตอกโดยตรงอื่นๆ อนุภาคประกอบร่วมระหว่างแป้งข้าวเจ้าและไมโครคริสตัลลินเซลลูโลส (7 : 3) ที่เตรียมขึ้นมีความสามารถในการตอกอัดลดลงเมื่อผสมกับแมกเนซียมสเตียเรท รวมทั้งมีความสามารถในการตอกอัดและความสามารถในการรับตัวยาสาคัญที่สูงกว่า Eratab[®] Tablettose[®] และ Cellactose[®] แต่ต่ำกว่า Vivapur[®] เมื่อนำมาเตรียมยาเม็ดที่มีตัวยาสาคัญชนิดที่ละลายน้ำได้ดี คือ ไอโซไนอะซิด และ ชนิดที่ละลายน้ำได้เล็กน้อย คือ ไฮโดรคลอไรด์โซลอะซาลด์ พบว่าเม็ดยาทั้งสองชนิดที่ผลิตโดยใช้อนุภาคประกอบร่วมเป็นสารเพิ่มปริมาณได้เม็ดยาที่มีคุณสมบัติทางกายภาพตามที่ต้องการรวมทั้งเม็ดยาที่ได้มีการแตกตัวที่เร็วและมีการละลายของตัวยาคัญได้มาตรฐานตามข้อกำหนดของเภสัชตำรับของสหรัฐอเมริกา (USP 24) เมื่อทำการศึกษาดังกลไกการลดขนาดปริมาตรของผงสารโดยใช้สมการของ Heckel พบว่าเมื่อใช้แรงตอกอัดต่ำอนุภาคประกอบร่วมมีการแตกหักของอนุภาค (fragmentation) น้อยกว่า และเมื่อแรงตอกอัดเพิ่มขึ้นพบว่าอนุภาคประกอบร่วมมีการเปลี่ยนแปลงภายใต้แรงตอกอัดแบบพลาสติก (plastic deformation) มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับสารเพิ่มปริมาณชนิดตอก

สาขาวิชา เภสัชกรรม
 ปีการศึกษา 2545

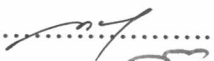
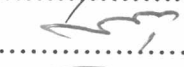

ลายมือชื่อนิติ.....
 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4176956833 : MAJOR PHARMACEUTICS

KEY WORD : COMPOSITE PARTICLES OF RICE STARCH AND MICROCRYSTALLINE CELLULOSE / RICE STARCH / SPRAY DRYING / DIRECT COMPRESSION / DIRECT COMPRESSIBLE DILUENT

VASINEE LIMWONG : DEVELOPMENT OF COMPOSITE PARTICLES OF RICE STARCH AND MICROCRYSTALLINE CELLULOSE AS DIRECT COMPRESSION DILUENT. THESIS ADVISOR : ASSOCIATE PROFESSOR POJ KULVANICH, Ph. D., THESIS CO-ADVISOR : NARUEPORN SUTANTHAVIBUL, Ph. D., 197 pp. ISBN 974-17-1708-3

Composite particles of rice grains and microcrystalline cellulose (MCC) were fabricated via spray drying technique for the use as directly compressible excipient. Grains from rice starch (RS, native starch with low protein content) and rice flour (RF, starch without treatment of protein extraction) were employed to form composite particles with various proportions of MCC of two different size ranges. The different size ranges of MCC were prepared by sieving through 45 μm aperture screen (VS) and by size reduction using jet mill (VJM). The composite particles obtained were evaluated for the powder characteristics and tableting properties. Powder characteristics with respect to percent loss on drying (LOD), angle of repose, bulk and packed density, percent compressibility were determined and used to calculate flowability index, which would indicate the degree of fluidity of powders. It was found that an increase in MCC quantity markedly increased compressibility but decrease flowability index. Combination of RS and MCC gave higher compressibility than that of RF and MCC. Although the hardness of compacts prepared from composite particles containing VS or VJM were not different, composite particles using VJM produced aggregate powder in spherical form. From DSC thermograms of spray-dried powders of RS and MCC formulations, surface gelatinization of starch grain seemed increasing as MCC content in the formulation was increased. RS and VJM at the ratio of 7 : 3 (RS/MCC), which provided suitable physical properties of powder and reasonable price of production, was chosen for the investigation of processing conditions of spray drying. Processing variables such as feed suspension concentration, feed rate, inlet temperature, and atomizing pressure also affected the powder and tableting properties of the obtained composite particles. Production of RS/MCC could be scaled up and reproduced with the consistent powder and tableting properties. An application of the composite particles of RS and MCC (7 : 3) in the manufacture of tablet products in comparison with commercial directly compressible vehicles (Vivapur[®], Eratab[®], Tabletose[®], and Cellactose[®]) was performed. Like other diluents, magnesium stearate exerted the negative effect on the compressibility of RS/MCC. RS/MCC possessed compressibility and dilution potential greater than that of Eratab[®], Tabletose[®], and Cellactose[®] but lower than that of Vivapur[®]. Model drug formulations for direct compression tablets using isoniazid as a representative of soluble drug and hydrochlorothiazide as a representative of very slightly soluble drug were evaluated. Tablets produced from both drugs using composite particles as directly compressible diluent possessed fast disintegration time and complete dissolution as complied with USP 24 specifications. Volume reduction mechanisms of composite particles using Heckel analysis revealed lower fragmentation at low compression force but higher plastic deformation than that of lactose-based diluents.

| | | |
|----------------|---------------|---|
| | | Student's signature.....  |
| Field of study | Pharmaceutics | Advisor's signature.....  |
| Academic year | 2002 | Co-advisor's signature.....  |

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor, Associate Professor Poj Kulvanich, Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for his excellent meaningful guidance, supervision, interests and encouragement throughout this study.

My express also goes to my co-advisor, Dr. Narueporn Sutanthavibul, Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for her valuable advice, comments and helpful suggestions for the correction of this thesis.

My special thanks are to Associate Professor Nuwat Visavarungroj, Dean of Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naraesuan University and Assistant Professor Soravoot Rujivipat, Department of Manufacturing Pharmacy, Naraesuan University, for their kind support and helpful advice on the operation of the Instrumented Tableting Machine.

I am also thankful to the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University for granting the financial support to fulfill this thesis.

I would like to acknowledge thesis committee for their valuable advice, comments and helpful suggestions for the correction of this thesis.

I wish to express my thanks to Miss Pucharin Chittiteeranon, Mr. Samreng Thienyen, Mr. Prasong Changmai, technician of Manufacturing Pharmacy department and Mr. Amnat Pakdeeto, technician at the central laboratory, Chulalongkorn University, for their helpful technical guidance on the equipment.

My deepest thanks are to Mr. Wiphoosit Limwong, my beloved husband, for his kind support, help, understanding, and encouragement throughout the work. And I am also grateful and would like to acknowledge all of my friends in the laboratory for their help during my experiment.

Finally, I would like to express my love and sincere thanks to my parents for their love, care, and kind understanding throughout my graduate study.

CONTENTS

| | Page |
|--|-------------|
| ABSTRACT (THAI)..... | iv |
| ABSTRACT (ENGLISH)..... | v |
| ACKNOWLEDGEMENTS..... | vi |
| CONTENTS..... | vii |
| LIST OF TABLES..... | viii |
| LIST OF FIGURES..... | xii |
| ABBREVIATIONS..... | xv |
| CHAPTER | |
| I GENERAL INTRODUCTION..... | 1 |
| II GENERAL BACKGROUND..... | 5 |
| III PRELIMINARY STUDY ON PHYSICAL PROPERTIES OF COMPOSITE PARTICLES OF RICE FLOUR OR RICE STARCH WITH MICROCRYSTALLINE CELLULOSE..... | 19 |
| IV PROCESSING FACTORS AFFECTING PHYSICAL PROPERTIES OF COMPOSITE PARTICLES OF RICE STARCH AND MICROCRYSTALLINE CELLULOSE..... | 55 |
| V SCALE UP AND REPRODUCIBILITY IN PREPARATION OF COMPOSITE PARTICLES OF RICE STARCH AND MICROCRYSTALLINE CELLULOSE..... | 97 |
| VI COMPRESSION EVALUATION OF COMPOSITE PARTICLES OF RICE STARCH AND MICROCRYSTALLINE CELLULOSE AS DIRECTLY COMPRESSIBLE DILUENT..... | 108 |
| VII GENERAL CONCLUSION..... | 161 |
| REFERENCES..... | 163 |
| APPENDICES..... | 174 |
| VITA..... | 197 |

LIST OF TABLES

| Table | Page |
|--|-------------|
| 2-1 Advantages and disadvantages of direct compression process..... | 6 |
| 3-1 The compositions of spray dried formulations..... | 22 |
| 3-2 Degree of flowability and flowability index..... | 22 |
| 3-3 Physical and chemical properties of RF and RS..... | 26 |
| 3-4 Particle size distribution of RF and RS..... | 27 |
| 3-5 Physical properties of MCC and powder cellulose tablets prepared by hydraulic press at compression force of 500 lb..... | 28 |
| 3-6 Process steps and price of Avicel®101, Vivapur®101, and Vitacel®..... | 28 |
| 3-7 Particle size distribution of MCC and powder cellulose..... | 31 |
| 3-8 Particle size distribution of RF, RS, and MCC..... | 31 |
| 3-9 Physical properties of powder of RF and spray dried formulations of RF and MCC..... | 36 |
| 3-10 Tablets properties of composite particles of RF and MCC formulations prepared by hydraulic press at compression force of 2000 lb..... | 37 |
| 3-11 Physical properties of powder of RS, RSSD, and spray dried formulations of RS and MCC..... | 41 |
| 3-12 Physical properties of tablets of spray dried formulations of RS and MCC prepared by hydraulic press at compression force of 2000 lb..... | 43 |
| 3-13 Physical properties of powder of RSVS-73, RSVJM-73, and various DC diluents..... | 45 |
| 3-14 Physical properties of tablets of RSVS-73, RSVJM-73, and various DC diluents prepared by hydraulic press at compression force of 2000 lb..... | 45 |
| 3-15 Endothermic properties from DSC thermograms of RS, RSSD, and Eratab®..... | 50 |
| 3-16 Endothermic properties from DSC thermograms of RS, RSSD, and composite particles of RS and MCC formulations..... | 51 |

LIST OF TABLES (CONT.)

| Table | Page |
|--|-------------|
| 4-1 Full factorial design of spray drying process for the preparation of composite particles..... | 57 |
| 4-2 Physical properties of powder of F1-F16..... | 65 |
| 4-3 Particle size distribution of F1-F16..... | 66 |
| 4-4 Physical properties of tablets from F1-F16..... | 67 |
| 4-5 Responses of F1-F16..... | 68 |
| 4-6 Calculated estimated effect and sum of square (SS) of % yield by Yates's algorithm..... | 70 |
| 4-7 ANOVA of response % yield..... | 71 |
| 4-8 Calculated estimated effect and SS of % LOD by Yates's algorithm..... | 76 |
| 4-9 ANOVA of response % LOD..... | 77 |
| 4-10 Calculated estimated effect and SS of flowability index by Yates's algorithm..... | 80 |
| 4-11 ANOVA of response flowability index..... | 81 |
| 4-12 Calculated estimated effect and SS of hardness by Yates's algorithm..... | 84 |
| 4-13 ANOVA of response hardness..... | 85 |
| 4-14 Physical properties of powder and tablets of F1 – F16 which stored at room temperature for three days..... | 88 |
| 4-15 Calculated estimated effect and SS of spray drying time by Yates's algorithm..... | 89 |
| 4-16 ANOVA of response spray drying time..... | 90 |
| 4-17 Responses of F1 – F16 sorted by descendent hardness..... | 93 |
| 4-18 Responses of F1 – F16 sorted by descendent flowability index..... | 94 |
| 5-1 Particle size distribution of scale up preparations..... | 102 |
| 5-2 Physical properties of powder of scale up preparations..... | 103 |
| 5-3 Physical properties of tablets of scale up preparations using hydraulic press at compression force of 2000 lb..... | 105 |
| 5-4 Physical properties of repeated preparations..... | 105 |

LIST OF TABLES (CONT.)

| Table | Page |
|---|------|
| 5-5 Physical properties of powder of bulk preparation (RS/MCC)..... | 107 |
| 5-6 Physical properties of bulk preparation (RS/MCC)..... | 107 |
| 5-7 Particle size distribution of bulk preparation (RS/MCC)..... | 107 |
| 6-1 Sequences of volume reduction mechanisms..... | 111 |
| 6-2 The compositions of Isoniazid tablets..... | 117 |
| 6-3 The compositions of Hydrochlorothiazide tablets..... | 117 |
| 6-4 Particle size distribution of various DC diluents..... | 125 |
| 6-5 Physical properties of powder of various DC diluents..... | 126 |
| 6-6 Effect of magnesium stearate concentration on tensile strength, % friability, % porosity, and disintegration time of Vivapur [®] tablets..... | 127 |
| 6-7 Effect of magnesium stearate concentration on tensile strength, % friability, % porosity, and disintegration time of RS/MCC tablets..... | 128 |
| 6-8 Effect of magnesium stearate concentration on tensile strength, % friability, % porosity, and disintegration time of Eratab [®] tablets..... | 129 |
| 6-9 Effect of magnesium stearate concentration on tensile strength, % friability, % porosity, and disintegration time of Tabletose [®] tablets..... | 130 |
| 6-10 Effect of magnesium stearate concentration on tensile strength, % friability, % porosity, and disintegration time of Cellactose [®] tablets..... | 131 |
| 6-11 Effect of magnesium stearate concentration on slope and coefficient of determination (r^2) of regression analysis of tensile strength compression profiles of various DC diluents..... | 138 |
| 6-12 Effect of drug content on tensile strength, % friability, % porosity, and disintegration time of Vivapur [®] tablets at different compression force..... | 140 |
| 6-13 Effect of drug content on tensile strength, % friability, % porosity, and disintegration time of RS/MCC tablets at different compression force..... | 141 |
| 6-14 Effect of drug content on tensile strength, % friability, % porosity, and disintegration time of Eratab [®] tablets at different compression force..... | 142 |

LIST OF TABLES (CONT.)

| Table | Page |
|---|-------------|
| 6-15 Effect of drug content on tensile strength, % friability, % porosity, and disintegration time of Tablettose® tablets at different compression force... | 143 |
| 6-16 Effect of drug content on tensile strength, % friability, % porosity, and disintegration time of Cellactose® tablets at different compression force... | 144 |
| 6-17 Physical properties of INH tablets made from various DC diluents..... | 151 |
| 6-18 Physical properties of HCTZ tablets made from various DC diluents..... | 152 |
| 6-19 Percent drug content of INH and HCTZ tablets..... | 154 |
| 6-20 Tablet properties of various DC diluents obtained from volume reduction mechanisms study..... | 156 |
| 6-21 True density of various DC diluents..... | 156 |
| 6-22 Data derived from Heckel plot of various DC diluents..... | 158 |
| 6-23 Decompression intercept and porosity of various DC diluents..... | 158 |



 ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

| Figure | Page |
|---|------|
| 3-1 SEM photomicrographs of Rice flour (RF) and Rice starch (RS)..... | 27 |
| 3-2 SEM photomicrographs of Avicel [®] 101, Vivapur [®] 101, and Vitacel [®] | 30 |
| 3-3 SEM photomicrographs of Vivapur [®] 101, VS, and VJM..... | 32 |
| 3-4 SEM photomicrographs of RFSD, RFVS-91 to RFVS-55..... | 34 |
| 3-5 SEM photomicrographs of RFVJM-91 to RFVJM-55..... | 35 |
| 3-6 SEM photomicrographs of RSSD and RSVS-91 to RSVS-55..... | 39 |
| 3-7 SEM photomicrographs of RSSD and RSVJM-91 to RSVJM-55..... | 40 |
| 3-8 IR spectra of RS, RSSD, and Eratab [®] | 47 |
| 3-9 X-ray diffractograms of RS, RSSD, and Eratab [®] | 48 |
| 3-10 DSC thermograms of RS, RSSD, and Eratab [®] | 50 |
| 3-11 DSC thermograms of VJM, RS, RSVJM-91, RSVJM-73, and RSVJM-55... | 51 |
| 3-12 IR spectra of RS, VJM, and RSVJM-73..... | 52 |
| 3-13 X-ray diffractograms of RSVJM-73, RS, and VJM..... | 53 |
| 4-1 SEM photomicrographs of F1-F4..... | 61 |
| 4-2 SEM photomicrographs of F5-F8..... | 62 |
| 4-3 SEM photomicrographs of F9-F12..... | 63 |
| 4-4 SEM photomicrographs of F12-F16..... | 64 |
| 4-5 Normal probability plot of effect of % yield..... | 71 |
| 4-6 Normal probability plot of residuals of % yield..... | 72 |
| 4-7 One factor plot of concentration on % yield..... | 72 |
| 4-8 One factor plot of (A) : feed rate and (B) : atomizing pressure on % yield.. | 73 |
| 4-9 Interaction plot of (A) : between concentration and feed rate and (B) : between feed rate and atomizing pressure on % yield..... | 74 |
| 4-10 Normal probability plot of effect of % LOD..... | 77 |
| 4-11 Normal probability plot of residuals of % LOD..... | 78 |
| 4-12 One factor plot of (A) : concentration and (B) : feed rate on % LOD..... | 79 |
| 4-13 Normal probability plot of effect of flowability index..... | 81 |

LIST OF FIGURE (CONT.)

| Figure | Page |
|---|------|
| 4-14 Normal probability plot of residuals of flowability index..... | 82 |
| 4-15 One factor plot of atomizing pressure on flowability index..... | 82 |
| 4-16 Normal probability plot of effect of hardness..... | 85 |
| 4-17 Normal probability plot of residuals of hardness..... | 86 |
| 4-18 One factor plot of feed rate on hardness..... | 86 |
| 4-19 Normal probability plot of effect of spray drying time..... | 90 |
| 4-20 Normal probability plot of residuals of spray drying time..... | 91 |
| 4-21 One factor plot of (A) : concentration and (B) : feed rate on spray drying time..... | 92 |
| 5-1 SEM photomicrographs of F4 and F41 to F44..... | 101 |
| 5-2 SEM photomicrographs of F44-1 to F44-4..... | 106 |
| 6-1 Three main phases of compression cycle..... | 112 |
| 6-2 Instrumented single punch tableting machine..... | 115 |
| 6-3 Instrumented single punch tableting machine (indicated strain guage and upper punch displacement measuring device)..... | 116 |
| 6-4 SEM photomicrographs of various DC diluents..... | 124 |
| 6-5 Effect of magnesium stearate concentration on compression force tensile strength profile of various DC diluents ; (A) : Vivapur [®] , (B) : RS/MCC, (C) : Eratab [®] , (D) : Tablettose [®] , and (E) : Cellactose [®] | 132 |
| 6-6 Effect of magnesium stearate concentration on compression force % porosity profile of various DC diluents ; (A) : Vivapur [®] , (B) : RS/MCC, (C) : Eratab [®] , (D) : Tablettose [®] , and (E) : Cellactose [®] | 133 |
| 6-7 Effect of magnesium stearate concentration on compression force % friability profile of various DC diluents ; (A) : Vivapur [®] , (B) : RS/MCC, (C) : Eratab [®] , (D) : Tablettose [®] , and (E) : Cellactose [®] | 134 |
| 6-8 Effect of magnesium stearate concentration on compression force disintegration time profile of various DC diluents ; (A) : Vivapur [®] , (B) : RS/MCC, (C) : Eratab [®] , (D) : Tablettose [®] , and (E) : Cellactose [®] | 135 |

LIST OF FIGURE (CONT.)

| Figure | Page |
|--|------|
| 6-9 Effect of drug concentration on compression force - tensile strength profile of various DC diluents ; (A) : Vivapur [®] , (B) : RS/MCC, (C) : Eratab [®] , (D) : Tablettose [®] , and (E) : Cellactose [®] | 145 |
| 6-10 Effect of drug concentration on compression force - % porosity profile of various DC diluents ; (A) : Vivapur [®] , (B) : RS/MCC, (C) : Eratab [®] , (D) : Tablettose [®] , and (E) : Cellactose [®] | 146 |
| 6-11 Effect of drug concentration on compression force - % friability profile of various DC diluents ; (A) : Vivapur [®] , (B) : RS/MCC, (C) : Eratab [®] , and (D) : Cellactose [®] | 147 |
| 6-12 Effect of drug concentration on compression force - disintegration time profile of various DC diluents ; (A) : Vivapur [®] , (B) : RS/MCC, (C) : Eratab [®] , (D) : Tablettose [®] , and (E) : Cellactose [®] | 148 |
| 6-13 Compression tensile strength profiles (A), compression % porosity profiles (B), compression % friability profiles (C), and compression disintegration time profiles (D) of tablets prepared from various diluents when incorporated with 10% paracetamol..... | 149 |
| 6-14 Dissolution profiles of drug tablets made from various DC diluents ; (A) : INH tablets, and (B) : HCTZ tablets..... | 154 |
| 6-15 Upper punch force (UPF) and upper punch displacement (UPD)-time profiles obtained from instrumented tableting machine..... | 156 |
| 6-16 Heckel plot of various DC diluents ; (A) : Vivapur [®] , (B) : RS/MCC, (C) : Eratab [®] , (D) : Tablettose [®] , (E) : Cellactose [®] | 157 |

ABBREVIATIONS

| | |
|-------|--|
| °C | Degree Celsius |
| CF | Compression Force |
| DC | Direct Compression |
| DIW | Deionized Water |
| DT | Disintegration Time |
| g | Gram |
| HCTZ | Hydrochlorothiazide |
| INH | Isoniazid |
| kN | Kilonewton |
| lb | Pound |
| % LOD | % Loss on Drying |
| MCC | Microcrystalline Cellulose |
| mg | Milligram |
| MgSt | Magnesium Stearate |
| min | Minute |
| mm | Millimeter |
| N | Newton |
| RF | Rice Flour |
| RS | Rice Starch |
| SD | Standard Deviation |
| SEM | Scanning Electron Microscope |
| tpm | Tablets per Minute |
| VS | Vivapur of which particle sizes were reduced by sieving through 325 mesh sieve |
| VJM | Vivapur of which particle sizes were reduced by Jet Mill |
| µg | Microgram |
| µm | Micrometer |
| % w/w | % Weight by Weight |