

53354801: MAJOR: PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

KEY WORDS: CETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE ORAL FAST DISINTEGRATING TABLET /
BETACYCLODEXTRIN / COMPLEXATION / LUBRICANT

PRACHYA KATEWONGSA: PREPARATION OF CETIRIZINE DIHYDROCHLORIDE
ORAL FAST DISINTEGRATING TABLET. THESIS ADVISOR: ASSOC.PROF. THAWATCHAI
PHAECHAMUD, Ph.D. 98 pp.

Cetirizine dihydrochloride (CD), an antihistamine agent which is described as a long acting non-sedation with some mast-cell stabilizing activity. It is a bitter taste drug. The present work was carried out to study the application of inclusion complex for taste masking of bitter CD. β -cyclodextrin (β -CyD) was used as the host for inclusion complexation, and kneading method was used to prepare the CD/ β -CyD inclusion complex using ethanol as kneading solvent. The formation of inclusion complexes with β -CyD was confirmed by Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR), differential scanning calorimetry (DSC), powder X-ray diffractometry (PXRD), thermogravimetric analysis (TGA), simultaneous XRD-DSC measurement and ^1H -nuclear magnetic resonance spectroscopy (^1H -NMR). FT-IR, powder x-ray and DSC data indicated the inclusion complex formation. TGA and simultaneous XRD-DSC measurements revealed the transformation of the crystalline form of β -CyD by removing of water molecules due to complex formation. ^1H NMR spectroscopy indicated an intermolecular interaction of CD protons with the cavity of β -CyD. Furthermore, an unstructured line scale was used for the quantification of the taste sensory study by human volunteers. The taste evaluation by human volunteers showed that the CD/ β -CyD had no bitter taste. Lubricants could effect on disintegration time (DT), hardness and dissolution of FDT. Therefore this study investigated the effect of amount and type of lubricants (magnesium stearate and sodium stearyl fumarate) as well as compression force on characteristics of the CD FDT. The spatial distribution of lubricants in tablets had been analyzed using Raman mapping and scanning electron microscopy-energy dispersive x-ray spectroscopy (SEM-EDX). The more concentration of lubricant, the more distribution of lubricants on tablet surface was detected. From the Raman mapping, the high compression force resulted in more distribution of lubricant. In addition, CD FDT was prepared by direct compression method. A 3^2 full factorial design was applied for the optimization of CD FDT. By adopting a systematic formulation approach, the closeness between predicted and observed values (DT, WT, contact angle, SFE, hardness) indicated the validity of derived equations for the dependent variables. Sodium stearyl fumarate had less impact on hardness and disintegration time than magnesium stearate. Therefore, FDT containing sodium stearyl fumarate as lubricant showed higher drug dissolution than that containing magnesium stearate. Finally, the disintegration time of fast disintegrating tablet (FDT) comprising CD/ β -CyD inclusion complex prepared with direct compression was less than 60 sec in immersion fluid and 33 sec in the mouth of volunteers with fast drug dissolution and good taste with an average rating of 0.28 (SD=0.26).

Program of Pharmaceutical Technology
Student's signature PRACHYA KATEWONGSA
Thesis Advisor's signature Thawatchai Phaechamud

Graduate School, Silpakorn University
Academic Year 2014

53354801 : สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม

คำสำคัญ : ยาเม็ดชิริซีน ไดไฮโดรคลอไรด์ชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก / เบบี้ไซโคลเด็กซ์ทริน / สารประกอบเชิงซ้อน / สารช่วยลื่น

ปรัชญา เกตุวงศา: การเตรียมยาเม็ดชิริซีน ไดไฮโดรคลอไรด์ชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก. อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: ภก.รศ.ดร. รัชชัย แพชมัด. 98 หน้า

ยาชิริซีน ไดไฮโดรคลอไรด์เป็นขบวนการหลังสารสตีตามีน ซึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์นานและไม่มีผลทำให้ง่วงนอน ยาชิริซีน ไดไฮโดรคลอไรด์มีรสขมมาก งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จในการกลบรสขมของยาโดยใช้เบบี้ไซโคลเด็กซ์ทรินเป็นสารช่วยกลบรสขม โดยใช้วิธีการนวดผสม (kneading) ทำให้เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนของยาและเบบี้ไซโคลเด็กซ์ทรินและมีเอทาลเป็นตัวกลางในการช่วยผสม สารประกอบเชิงซ้อนระหว่างยากับเบบี้ไซโคลเด็กซ์ทรินถูกยืนยันการเกิดด้วย เครื่องมือวิเคราะห์สารด้วยอินฟราเรด (FT-IR) เครื่องมือวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงทางความร้อนของสาร (DSC), เครื่องวิเคราะห์การเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ (PXRD), เครื่องวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงน้ำหนักของสารโดยอาศัยคุณสมบัติทางความร้อน (TGA) เครื่องวิเคราะห์การเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์เชื่อมต่อกับเครื่องมือวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงทางความร้อนของสาร (simultaneous XRD-DSC measurement) และ โปรตอนนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโกปี (¹H-NMR) ผลการทดสอบด้วยเครื่องมือวิเคราะห์สารด้วยอินฟราเรด เครื่องวิเคราะห์การเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์ และเครื่องมือวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงทางความร้อนของสาร แสดงการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนดังกล่าว และผลจากเครื่องมือวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงน้ำหนักของสารโดยอาศัยคุณสมบัติทางความร้อน และเครื่องมือวิเคราะห์การเลี้ยวเบนรังสีเอกซ์เชื่อมต่อกับเครื่องมือวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงทางความร้อนของสารแสดงถึงการเปลี่ยนรูปแบบผลึกของเบบี้ไซโคลเด็กซ์ทริน โดยมีการสูญเสียน้ำหนักออกจากผลึกของเบบี้ไซโคลเด็กซ์ทรินเนื่องจากการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน ผลจากโปรตอนนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโกปีแสดงการเกิดปฏิริยาของโปรตอนในโมเลกุลของเบบี้ไซโคลเด็กซ์ทรินกับโมเลกุลของยาชิริซีน นอกจากนี้การทดสอบรสชาติโดยอาสาสมัครโดยการใช้สเกลเส้นตรงพบว่า สารประกอบเชิงซ้อนของยาชิริซีนและเบบี้ไซโคลเด็กซ์ทรินมีรสขมของยาน้อย โดยทั่วไปการใช้สารช่วยลื่นส่งผลต่อการแตกตัว ความแข็ง และการละลายของยาแตกตัวเร็วในช่องปาก ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงทดสอบผลของปริมาณและชนิดของสารช่วยลื่น (แมกนีเซียมสเตียเรท และ โซเดียมสเตียริลฟูมาเรท) รวมถึงศึกษาผลของแรงคอกคอสมบิติกของยาเม็ดชิริซีนชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก รวมทั้งศึกษาการกระจายตัวของสารช่วยลื่นบนพื้นผิวของเม็ดยาโดยใช้การสร้างภาพด้วยรามาน (Raman mapping) และ กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราดและเอ็กซ์เรย์สเปกโตรสโกปีแบบกระจายพลังงาน (SEM-EDX) ผลการทดสอบพบว่าเมื่อปริมาณของสารช่วยลื่นมากขึ้น จะตรวจพบการกระจายตัวของสารช่วยลื่นบนผิวของเม็ดยามีมากขึ้น และการใช้แรงคอกสูงจะทำให้มีการกระจายตัวของสารช่วยลื่นบนผิวของเม็ดยาได้มากขึ้น นอกจากนี้ยาเม็ดชิริซีนชนิดแตกตัวเร็วในช่องปากถูกเตรียมโดยวิธีการคอกตรง และ 3² full factorial design เพื่อสร้างสมการทำนายผลของปัจจัยตอบสนองของเม็ดยาแตกตัวเร็วในช่องปาก สมการที่ได้ถูกตรวจสอบด้วยความสัมพันธ์ระหว่างค่าทำนายและค่าการทดลองของปัจจัยตอบสนอง (เวลาการแตกตัวนอกร่าง เวลาเปื่อย นุ่มสัมผัส พลังงานอิสระที่พื้นผิวและความแข็งของเม็ดยา) ซึ่งพบว่ามีความใกล้เคียงกันของค่าทำนายและค่าการทดลอง นอกจากนี้พบว่าโซเดียมสเตียริลฟูมาเรทส่งผลต่อความแข็ง การแตกตัวนอกร่างของเม็ดยาน้อยกว่าแมกนีเซียมสเตียเรท ดังนั้นยาเม็ดแตกตัวเร็วในช่องปากที่ใช้โซเดียมสเตียริลฟูมาเรทมีการปลดปล่อยยาออกมาได้มากกว่าการใช้แมกนีเซียมสเตียเรท ยาเม็ดชิริซีนที่เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับเบบี้ไซโคลเด็กซ์ทรินเมื่อเตรียมเป็นยาเม็ดแตกตัวเร็วในช่องปาก มีการแตกตัวนอกร่างน้อยกว่า 60 วินาที และในปากอาสาสมัคร 33 วินาที และมีรสชาติที่ดี

สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม

ลายมือชื่อนักศึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์.....

บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2557