

53354803 : MAJOR : PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

KEY WORDS : ORAL FAST DISINTEGRATING DOSAGE FORMS / TASTE MASKING /  
ION EXCHANGE RESINS/ CYCLODEXTRINS / NON-STEROIDAL ANTI-  
INFLAMMATORY DRUGS / *GARCINIA MANGOSTANA*

WIPADA SAMPRASIT : DEVELOPMENT OF TASTE-MASKED ORAL FAST  
DISINTEGRATING DOSAGE FORMS. THESIS ADVISORS : ASSOC. PROF. PRANEET  
OPANASOPIT, Ph.D. ASSOC. PROF. PRASERT AKKARAMONGKOLPORN, Ph.D. AND  
ASSOC. PROF. RUCHADAPORN KAOMONGKOLGIT, Ph.D. 227 pp.

Taste-masked oral fast disintegrating dosage forms including oral disintegrating tablet (ODT) and oral disintegrating film (ODF) were developed for systemic and local drug delivery. Ion exchange resin (Dowex<sup>®</sup> 1x2-200) and cyclodextrin (Hydroxypropyl  $\beta$ -cyclodextrin (HP $\beta$ CD)) were applied for taste-masked ODT. Several non-steroidal anti-inflammatory drugs (meloxicam (MX), piroxicam (PRX), ibuprofen (IBP) and ketoprofen (KP)) were selected to complex with HP $\beta$ CD for enhancing drug loading onto Dowex<sup>®</sup> resin. Drugs formed 1:1 stoichiometric inclusion complex with HP $\beta$ CD and their solubility was increased. The increase of MX solubility in the presence of HP $\beta$ CD provided the high MX loading onto the resin (MX resinate). The various forms of MX (free drug, MX resinate, MX/HP $\beta$ CD complexes and the mixture of MX resinate and MX/HP $\beta$ CD complexes) were used to prepare the taste-masked MX ODTs by direct compression and evaluated for the properties of ODTs. The MX forms of 1:2 weight ratio of MX resinate and MX/HP $\beta$ CD complexes presented the accepted ODT requirements. The MX content in the ODTs was within the assay limit specified in the USP MX tablet monograph. The success in taste masking, rapid disintegration time and dissolution was achieved in this ODT. The taste-masked MX ODFs and taste-masked *Garcinia mangostana* (GM) extract and  $\alpha$ -mangostin ODFs were prepared by electrospinning for systemic and local action, respectively. For systemic delivery, MX was loaded into the polyvinyl pyrrolidone (PVP)/HP $\beta$ CD nanofiber mats by dissolving in the dimethylformamide and electrospinning process. The morphology of MX ODFs was determined using scanning electron microscopy (SEM); physical and mechanical properties were studied. The MX content, disintegration time, MX release and cytotoxicity of ODFs were investigated. *In vivo* studies were performed in healthy human volunteers. The results indicated that the diameters of taste-masked MX ODFs were in the range of 167 to 274 nm without the MX crystals in the structure. The taste-masked MX ODFs rapidly disintegrated and facilitated the burst release of MX. The desirable disintegration time and mouth feel of ODFs in the oral cavity was observed with the less cytotoxicity. The good taste of MX ODFs was presented when menthol and aspartame were incorporated in the formulation. This finding indicated the benefits of ODFs, compared to ODTs that presented the grittiness feel. For local delivery, GM extract and  $\alpha$ -mangostin were chosen as model drugs for the reduction of dental caries pathogens (*Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguinis*). The chitosan (CS) and thiolated chitosan (CS-SH) blended polyvinyl alcohol (PVA) were used as the polymer. The GM extract and  $\alpha$ -mangostin were incorporated into CS/PVA or CS-SH/PVA solution and electrospun to obtain ODFs. The diameters of GM extract and  $\alpha$ -mangostin ODFs were in the range of 137 to 392 nm with good physical and mechanical properties. The mucoadhesion of GM extract and  $\alpha$ -mangostin-loaded CS-SH/PVA ODFs was better than the CS/PVA ODFs. These ODFs rapidly released active substances, which had the synergistic antibacterial activity. The loaded GM extract and  $\alpha$ -mangostin led to a more rapid decrease in the bacteria numbers with the less cytotoxicity. The *in vivo* test indicated the rapid disintegration and mucoadhesion without any bitterness and grittiness in the oral cavity. In addition, the reduction of *Streptococcus spp.* and *Lactobacillus spp.* number in the oral cavity was observed. The stability studies indicated that taste-masked MX ODTs, taste-masked MX ODFs, and taste-masked GM extract and  $\alpha$ -mangostin ODFs were stable at least for 6 months. In summary, taste-masked oral disintegrating dosage forms have the potential for systemic and local drug delivery to increase the convenience and palatability of poorly water-soluble drugs with a bitter taste and to maintain oral hygiene by reducing the bacterial growth in the saliva, which causes the development of dental caries.

Program of Pharmaceutical Technology

Graduate School, Silpakorn University

Student's signature .....

Academic Year 2014

Thesis Advisors' signature 1.....2..... 3.....

53354803 : สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม

คำสำคัญ : เกษังกัณฑ์ชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก / การกลบรส/ เรซินแลกเปลี่ยนไอออน / ไฮโดรคาร์บอน / ยาแก้แสบชนิดไม่ใช้สเตอรอยด์ / มังคุด

วิชา ศัมประสิทธิ์ : การพัฒนาเภสัชกัณฑ์กลบรสชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก. อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : ญ.รศ. ดร.ปราณีต โอปะณะโสภิต ภ.รศ.ดร.ประเสริฐ อัครมงคลพร และ รศ.ทญ.ดร.รัชดาภรณ์ เก้ามงคลกิจ. 227 หน้า.

พัฒนาเภสัชกัณฑ์กลบรสชนิดแตกตัวเร็วในช่องปากได้แก่ ขาเม็ดแตกตัวในช่องปาก (โอดีที) และฟิล์มแตกตัวในช่องปาก (โอดีเอฟ) สำหรับนำส่งยาแบบทั่วร่างกายและแบบเฉพาะที่ เรซินแลกเปลี่ยนไอออน (โคแวกซ์ 1x2-200) และไฮโดรคาร์บอน (ไฮดรอกซีโพรพิลเบต้าไฮโดรคาร์บอน (เอชพีเบต้าซีดี)) นำมาใช้สำหรับเตรียมขามะลบลบรสแตกตัวเร็วในช่องปาก โดยเลือกยาแก้แสบชนิดไม่ใช้สเตอรอยด์เป็นขาค้นแบบ (มีลอร์ซิทาแมม (เอ็มเอกซ์) ไพโรซิแคม (พีอาร์เอกซ์) ไอบูโพรเฟน (ไอบีพี) และลิดโพรเฟน (เลพี)) ในการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับเอชพีเบต้าซีดีเพื่อเพิ่มการบรรจุยาในเรซินโคแวกซ์ ขาเกิดสารประกอบเชิงซ้อนในอัตราส่วนปริมาตรสัมพัทธ์ 1:1 กับเอชพีเบต้าซีดีและมีผลเพิ่มค่าการละลายของยา ซึ่งการเพิ่มค่าการละลายของยาเอ็มเอกซ์เมื่อมีเอชพีเบต้าซีดีส่งผลให้เพิ่มการบรรจุยาเอ็มเอกซ์ในเรซิน (เอ็มเอกซ์เรซิน) เอ็มเอกซ์โอดีทีเตรียมโดยการตอกอัดโดยตรงจากเอ็มเอกซ์หลายแบบ (ฮาอิสเร เอ็มเอกซ์เรซิน) สารประกอบเชิงซ้อนเอ็มเอกซ์/เอชพีเบต้าซีดี และสารผสมของเอ็มเอกซ์เรซินและสารประกอบเชิงซ้อนเอ็มเอกซ์/เอชพีเบต้าซีดี และประเมินสมบัติของเอ็มเอกซ์โอดีที โดยคาร์บที่เตรียมจากเอ็มเอกซ์เรซินและสารประกอบเชิงซ้อนเอ็มเอกซ์/เอชพีเบต้าซีดีในอัตราส่วน 1:2 โดยน้ำหนัก มีสมบัติตามข้อกำหนดของโอดีที ปริมาณเอ็มเอกซ์ในโอดีทีเป็นไปตามข้อกำหนดขามะลบลบรสในเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา จึงประสบความสำเร็จในการพัฒนาตำรับโอดีทีทั้งในเรื่องการกลบรส เวลาในการแตกตัวและการปลดปล่อยยาอย่างรวดเร็ว พัฒนาเอ็มเอกซ์โอดีเอฟและสารสกัดจากเปลือกมังคุดและแอลฟา-แมงโกสทินโอดีเอฟโดยเตรียมจากอิเล็กโทรสปีนนิ่งสำหรับออกฤทธิ์ทั่วร่างกายและเฉพาะที่ ตามลำดับ สำหรับการนำส่งยาแบบทั่วร่างกายนั้น เตรียมโดยบรรจุเอ็มเอกซ์ในพอลิไวนิลไพโรลิโดน (พีวีพี)/เอชพีเบต้าซีดีโดยละลายในไดเมทิลฟอร์มาไมด์และผ่านกระบวนการอิเล็กโทรสปีนนิ่งศึกษาพื้นฐานวิทยาของเอ็มเอกซ์โอดีเอฟด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด (เอสไอเอ็ม) สมบัติทางกายภาพและเชิงกล ปริมาณเอ็มเอกซ์ เวลาในการแตกตัวและความเป็นพิษต่อเซลล์ของเอ็มเอกซ์โอดีเอฟ การศึกษาในร่างกายทำในอาสาสมัครสุขภาพดี ผลการศึกษาพบว่าเอ็มเอกซ์โอดีเอฟมีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางอยู่ในช่วง 167 ถึง 274 นาโนเมตร โดยปราศจากผลึกเอ็มเอกซ์ในโครงสร้าง เอ็มเอกซ์โอดีเอฟแตกตัวอย่างรวดเร็วและทำให้เกิดการปลดปล่อยเอ็มเอกซ์อย่างฉับพลัน ในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่าเอ็มเอกซ์โอดีเอฟแตกตัวเร็วและให้ความรู้สึกดีในช่องปากตลอดจนความเป็นพิษต่อเซลล์ต่ำ เอ็มเอกซ์โอดีเอฟที่เติมเมนทอลและแอสพาร์แทมจะมีรสชาติที่ดีขึ้น และโอดีเอฟมีข้อดีกว่าโอดีทีตรงที่ไม่ให้ความรู้สึกสากในช่องปาก สำหรับการนำส่งยาแบบเฉพาะที่นั้น เลือกใช้สารสกัดจากเปลือกมังคุดและแอลฟา-แมงโกสทินเป็นขาค้นแบบสำหรับด้านเชื้อก่อโรคฟันผุ (สเตรปโตค็อกคัส มิวแทนส์ และสเตรปโตค็อกคัส แซงควินัส) ในช่องปาก พอลิเมอร์ที่ใช้คือโอดีซาน (ซีเอส) และไทโอเลดไคโอดีซาน (ซีเอส-เอสเอส) ผสมกับพอลิไวนิลแอลกอฮอล์ (พีวีเอ) เตรียมโดยบรรจุสารสกัดจากเปลือกมังคุดและแอลฟา-แมงโกสทินในสารละลายซีเอส/พีวีเอ หรือ ซีเอส-เอสเอส/พีวีเอ และผ่านกระบวนการอิเล็กโทรสปีนนิ่งให้ได้โอดีเอฟ สารสกัดจากเปลือกมังคุดและแอลฟา-แมงโกสทินโอดีเอฟที่เตรียมได้มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางอยู่ช่วง 137 ถึง 392 นาโนเมตร โดยมีสมบัติทางกายภาพและเชิงกลที่ดี แผ่นฟิล์มสารสกัดจากเปลือกมังคุดและแอลฟา-แมงโกสทินที่เตรียมจากซีเอส-เอสเอส/พีวีเอ ชีดคิดเมื่อเมื่อกัดกว่าแผ่นฟิล์มที่เตรียมจากซีเอส/พีวีเอ โอดีเอฟนี้ให้การปลดปล่อยสารออกฤทธิ์อย่างรวดเร็วและเสริมฤทธิ์ด้านเชื้อแบคทีเรีย โดยการบรรจุสารสกัดจากเปลือกมังคุดและแอลฟา-แมงโกสทินในแผ่นฟิล์มทำให้จำนวนแบคทีเรียลดลงเร็วขึ้น และมีความเป็นพิษต่อเซลล์ต่ำ การทดสอบในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่าสารสกัดจากเปลือกมังคุดและแอลฟา-แมงโกสทินโอดีเอฟแตกตัวอย่างรวดเร็วและชีดคิดเมื่อเมื่อกัดในช่องปาก โดยปราศจากการระคายเคืองและความรู้สึกสากในช่องปาก นอกจากนี้ยังพบการลดจำนวนของเชื้อแบคทีเรียสเตรปโตค็อกคัสและแล็กโตบาซิลลัสในช่องปาก การศึกษาความคงตัวของเอ็มเอกซ์ โอดีที เอ็มเอกซ์โอดีเอฟ สารสกัดจากเปลือกมังคุดและแอลฟา-แมงโกสทินโอดีเอฟ มีความคงตัวอย่างน้อยเป็นเวลา 6 เดือน สรุปได้ว่าเภสัชกัณฑ์กลบรสชนิดแตกตัวเร็วในช่องปากนี้มีศักยภาพสำหรับการนำส่งยาทั้งแบบทั่วร่างกายและแบบเฉพาะที่ เพื่อเพิ่มความสะดวกและความพึงพอใจในการใช้ยาละลายน้ำน้อยที่มีรสขม และเพื่อควบคุมสุขลักษณะช่องปากโดยการลดการเจริญเติบโตของเชื้อก่อโรคฟันผุในน้ำลายซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดฟันผุ

## ACKNOWLEDGEMENTS

My thesis would never be success without the guidance and support of many people. First of all, I would like to express my deepest gratitude to my advisor, Assoc. Prof. Dr. Praneet Opanasopit for her excellent guidance during my study. She also provided me good opportunities to have the many research experiences and dedicated her times for my research. I also would like to express the appreciation to my co-advisors, Assoc. Prof. Dr. Prasert Akkaramongkolporn and Assoc. Prof. Dr. Ruchadaporn Kaomongkolgit for their support, giving valuable ideas and advices through my thesis, Ms. Areerut Sripattanaporn, Ms. Kusuma Jamdee and Ms. Niratcha Chaisomboon for technical guidance.

I would like to thank Prof. Dr. Vitaliy Khutoryanskiy and Dr. Michael Thomas Cook, who let me experience the research of thiolated polymer synthesis at Reading school of Pharmacy, University of Reading, England. They gave me the ideas, laboratory techniques and the better English skill. Much gratitude to Assoc. Prof. Dr. Masayuki Yokoyama and Dr. Koichi Shiraishi, who gave me a great experience at Medical Engineering Laboratory, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan. They also supported my living in Tokyo.

I cannot forget to thank the Commission of Higher Education (Thailand), the Thailand Research Funds through the Royal Golden Jubilee PhD Program (Grant No.PHD/0001/2553) for financial support throughout my study, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University for partial financial support and facility support and Faculty of Dentistry, Naresuan University for antibacterial activity, cytotoxicity and human experiment. I would like to thank all my teachers, graduate friends and PDGIG members for caring and cheering me up to continue my research study. I also would like to thank Ms. Benchawan Chamsai, who is not only a roommate but also a sister, was always willing to give me encouragement.

Finally, I wish to give my thanks to my mother for giving me the time for my study. She was always supporting, encouraging, cheering me up and stood by me through the good and bad times. Special thanks goes to my father, although he does not exist but I will keep him in my memories forever.