ห้องสมุดงานวิจัย สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ
E42187

AN EXPERT SYSTEM FOR TABLET PRODUCTION OF HERBAL AND GENERIC DRUG

NOPPHADOL CHALORTHAM

DOCTOR OF PHILOSOPHY

IN PHARMACY

THE GRADUATE SCHOOL

CHIANG MAI UNIVERSITY

OCTOBER 2010

6002548971

ห้องสมุดงานวิจัย สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ
E42187

AN EXPERT SYSTEM FOR TABLET PRODUCTION OF HERBAL AND GENERIC DRUG

NOPPHADOL CHALORTHAM

A THESIS SUBMITTED TO THE GRADUATE SCHOOL IN
PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENTS
FOR THE DEGREE OF
DOCTOR OF PHILOSOPHY
IN PHARMACY

THE GRADUATE SCHOOL
CHIANG MAI UNIVERSITY
OCTOBER 2010

AN EXPERT SYSTEM FOR TABLET PRODUCTION OF HERBAL AND GENERIC DRUG

NOPPHADOL CHALORTHAM

THIS THESIS HAS BEEN APPROVED
TO BE A PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENTS
FOR THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY
IN PHARMACY

EXAMINING COMMITTEE

Phuriwat Leesawat .....CHAIRPERSON
Assoc. Prof. Dr. Phuriwat Leesawat

T. Sajit .....MEMBER
Dr. Thepchai Supnithi

.....MEMBER
Dr. Pichai Pirakitikulr

Y. Pongpaibul .....MEMBER
Assoc. Prof. Dr. Yanee Pongpaibul

Jakkapan .....MEMBER
Assoc. Prof. Dr. Jakkapan Sirithunyalug

.....MEMBER
Asst. Prof. Dr. Sansanee Auephanwiriyakul

THESIS ADVISORY COMMITTEE

Phuriwat Leesawat .....ADVISOR
Assoc. Prof. Dr. Phuriwat Leesawat

T. Sajit .....CO-ADVISOR
Dr. Thepchai Supnithi

.....CO-ADVISOR
Assoc. Prof. Kajornsak Kantapanit

Jakkapan .....CO-ADVISOR
Assoc. Prof. Dr. Jakkapan Sirithunyalug

.....CO-ADVISOR
Dr. Nopasit Chakpitak

11 October 2010

© Copyright by Chiang Mai University

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincerest thanks and deep gratitude to all the people who have helped me in the success of this doctoral thesis. First of all, I wish to express my sincere appreciation to Assoc. Prof. Dr. Phuriwat Leesawat and Dr. Thepchai Supnithi for their guidance, encouragement and understanding for my work.

I am grateful to my co-advisors, Assoc.Prof. Kajornsak Kantapanit, Associate Professor Dr. Jakkapan Sirithunyalug, and Dr. Nopasit Chakpitak for their meaningful consultancy.

I am very grateful for the financial support from Thailand Graduate Institute of Science and Technology (TGIST) and Graduate School of Chiang Mai University.
A special appreciation is extended to Text Processing Technology Team, NECTEC for suggestions in the development of the system.

Also I would like to express my appreciate to all pharmacists and employees in Millimed Company assisted to improve my tablet formulation skill.

I would like to thank Mr. Taneth Ruangrajitpakorn for his careful reviewing of the manuscript and the thesis, and for his most valuable comments that helped me to improve my thesis.

Finally, I would like to express my deep gratitude to my relatives, Chalortham's family, Mr. Nasapon Povichit and Ms. Watinee Boonyarat for their continuing warm moral support throughout my study.

Nopphadol Chalortham

Thesis Title	An Expert System for Tablet Production of Herbal and Generic Drug	
Author	Mr. Nopphadol Chalortham	
Degree	Doctor of Philosophy (Pharmacy)	
Thesis Advisory Committee	Assoc. Prof. Dr. Phuriwat Leesawat	Advisor
	Dr. Thepchai Supnithi	Co-advisor
	Assoc. Prof. Kajornsak Kantapanit	Co-advisor
	Assoc. Prof. Dr. Jakkapan Sirithunyalug	Co-advisor
	Dr. Nopasit Chakpitak	Co-advisor

ABSTRACT

E 42187

In this study, an ontology-based expert system for a generic drug production of immediate release tablet (OXPIRT) is reported. OXPIRT is a computer program which draws on pharmaceutical knowledge captured in an ontology to solve generic drug formulation and production problems that usually require experience and expertise of many skillful pharmacists. OXPIRT is designed to serve two purposes which are the recommendation for pharmaceutical generic equivalent tablet production and herbal tablet production. With additional details of the fail production, OXPIRT can significantly improve its own unacceptable results.

To accurately and reliably recommend tablet production, pharmaceutical domain knowledge and operational knowledge play an important role as an information resource of OXPIRT. For advantages in reusability, sharing, and maintenance, ontology is exploited to represent such pharmaceutical domain

E 42187

knowledge. In ontology, class represents concept of tablet production, compound, unit operation, manufacturing process and quality control. Especially, only compound class involves in role concept to limit and scope a proper concentration for each compound based on its function. Each class in ontology is linked to other classes or its value by allocating relations including *is-a*, *part-of*, and so forth. For statistic, there are sixty one classes, ten role concepts and five relations. With domain knowledge representing in ontology, a set of production rule is designed to decide an appropriate operation regarding to circumstance that the given conditions are certainly met. In a current version, 61 production rules are designed. To conclude implicit information in generic and herbal tablet formulation, JESS inference engine is an important key for OXPIRT's rational decision.

OXPIRT consists of four modules; the amount adjustment module, the excipients modification module, the process generation module and the pharmaceutical validation module. With the missing concentration of excipients in original drug patent, the amount adjustment module is in charge for ingredient amount estimation. Once the recommendation is not acceptable because of improper or insufficient excipient, excipients modification module is executed. The process generation module makes a decision on manufacturing process and practical instruction for user to produce a generic tablet. Lastly, pharmaceutical validation module is to approve a pharmaceutical equivalence between the original tablet and OXPIRT's suggestion based tablet. The last module is only executed when generic tablet production is activated since the herbal tablet does not require pharmaceutical comparison to original tablet.

E 42187

For examining the system capability, six samples were selected. Four of them are representatives for generic tablet production evaluation and the rest represents herbal tablet production. In summary, five of those six produced tablet representatives were acceptable based on their first recommendation. The atorvastatin calcium tablet that was fail in the first attempt was later improved by OXPIRT and became acceptable in the third attempt. For conclusion, the purposed expert system can rationally suggest an accountable tablet production with the given knowledge. It can apparently reduce time consuming and a burden of human expert for tablet formulation design in both generic tablet and herbal tablet production. Lastly, OXPIRT shows promising potential as a reliable system for inexperienced pharmacist on improving tablet production.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	ระบบผู้เชี่ยวชาญสำหรับการตั้งตำรับยาเม็ดสมุนไพรและยาชื่อสามัญ
ผู้เขียน	นายนพดล ชลอธรรม
ปริญญา	วิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต (เภสัชศาสตร์)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

รศ.ดร.ภูริวัฒน์ ลี้สวัสดิ์	อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
ดร. เทพชัย ทรัพย์นิธิ	อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
รศ. ขจรศักดิ์ คันธพนิต	อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
รศ.ดร.จักรพันธ์ ศิริธัญญาลักษณ์	อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
ดร. ณพศิษฏ์ จักรพิทักษ์	อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

E 42187

งานวิจัยนี้นำเสนอระบบผู้เชี่ยวชาญสำหรับการตั้งตำรับยาเม็ดสมุนไพรและยาชื่อสามัญ ระบบนี้เป็นโปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่นำความรู้เฉพาะด้านการตั้งตำรับเภสัชภัณฑ์ซึ่งถูกเก็บอยู่ในออนโทโลยี มาใช้เพื่อแก้ไขปัญหาในการตั้งตำรับและกรรมวิธีการผลิตยาเม็ดสมุนไพรและยาชื่อสามัญ ซึ่งโดยปกติต้องใช้ความเชี่ยวชาญและประสบการณ์ในการแก้ปัญหา ระบบนี้มีชื่อว่า OXPIRT (Ontology-based Expert System for a Generic Drug Production of Immediate Release Tablet) แนะนำการตั้งตำรับและกรรมวิธีการผลิตของยาเม็ดสมุนไพรเพื่อผ่านมาตรฐานคุณภาพ

E 42187

รวมทั้งแนะนำการตั้งตำรับและกรรมวิธีการผลิตของยาเม็ดชื่อสามัญเพื่อความเท่าเทียมทางเภสัชศาสตร์กับยาเม็ดต้นแบบ

ความรู้เฉพาะทางด้านการเภสัชศาสตร์นั้นควรเลือกใช้การจัดเก็บแบบออนโทโลยีเพราะมีข้อดีคือสามารถนำกลับมาใช้ได้ใหม่และง่ายต่อการนำไปประยุกต์ใช้กับระบบยาในรูปแบบอื่น ในออนโทโลยีนั้น, แนวคิดถูกบันทึกอยู่ในคลาส ซึ่งแต่ละคลาสได้รับการเชื่อมโยงกันตามความสัมพันธ์ซึ่งกันและกัน นอกจากนั้นคลาสที่เกี่ยวข้องกับส่วนผสมยังถูกกำหนดหน้าที่ในการผสมไว้อย่างละเอียดพร้อมทั้งขอบเขตของปริมาณอีกด้วย ปัจจุบัน ออนโทโลยีดังกล่าว มีคลาสจำนวน 61 คลาส ความสัมพันธ์ 5 แบบ และ หน้าที่ 10 ประเภทส่วนความรู้เชิงปฏิบัติการสำหรับระบบ OXPIRT เพื่อใช้ในการตัดสินใจ ถูกจัดเก็บอยู่ในรูปแบบกฎเงื่อนไข โดยระบบ OXPIRT เลือกใช้กฎเมื่อเหตการณ์จากข้อมูลตรงตามเงื่อนไข ในปัจจุบัน ระบบ OXPIRT มีกฎอยู่จำนวน XX กฎ ทั้งสองความรู้ที่กล่าวมาเป็นข้อมูลสำคัญสำหรับระบบ OXPIRT ที่จะใช้การอนุมาน เพื่อตอบปัญหาและแนะนำการตั้งตำรับยาเม็ดสมุนไพรและยาชื่อสามัญได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยระบบ OXPIRT เลือกใช้ระบบอนุมานคำตอบ JESS® ซึ่งในงานนี้ได้รับลิขสิทธิ์ในการใช้งานอย่างถูกต้อง

ระบบ OXPIRT นี้มีองค์ประกอบอยู่ 4 โมดูล คือ โมดูลปรับปริมาณ โมดูลปรับเปลี่ยนส่วนผสมยา โมดูลเลือกกรรมวิธีการผลิต และโมดูลความเท่าเทียมทางเภสัชศาสตร์ โดยโมดูลสุดท้ายจะไม่ถูกนำไปใช้ในการตั้งตำรับยาเม็ดสมุนไพรเพราะไม่ต้องการความเท่าเทียมทางเภสัชศาสตร์

เพื่อทดสอบความสามารถของระบบ ยาเม็ดชื่อสามัญจำนวน 4 ชนิดและยาเม็ดสมุนไพรจำนวน 2 ชนิดได้ถูกเลือกมาเป็นตัวอย่างทดลองในการหาคำแนะนำตำรับจากระบบ OXPIRT จากการทดลอง พบว่า ยาเม็ดที่ผลิตตามคำแนะนำการตั้งตำรับของระบบ OXPIRT ผ่านเกณฑ์เงื่อนไขที่

E 42187

กำหนดและยอมรับได้ จำนวน 5 จาก 6 ตัวอย่างตั้งแต่การแนะนำครั้งแรก โดยตัวอย่างที่เหลือ เมื่อนำผลลัพธ์ไปทดสอบและนำผลการทดสอบนั้นไปเข้าระบบ OXPIRT อีก พบว่า ระบบ OXPIRT สามารถปรับปรุงผลการแนะนำที่นำไปสู่การผลิตยาเม็ดที่ผ่านเกณฑ์เงื่อนไข ในการแนะนำครั้งที่สาม ซึ่งทำให้สรุปได้ว่าระบบ OXPIRT ที่นำเสนอนี้มีประสิทธิภาพน่าพึงพอใจในการแนะนำการตั้งตำรับ ซึ่งช่วยลดเวลาและจำนวนผู้เชี่ยวชาญได้ นอกจากนั้น ระบบ OXPIRT ยังสามารถปรับปรุงการตั้งตำรับที่ผิดพลาดได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยระบบ OXPIRT สามารถใช้งานได้ทั้งการตั้งตำรับยาเม็ดสมุนไพรและยาชื่อสามัญ

TABLE OF CONTENT

	Page
Acknowledgements	iii
English Abstract	iv
Thai Abstract	vii
List of Tables	xiv
List of Figures	xvii
CHAPTER 1 INTRODUCTION	1
1.1 Statement and significant of the problems	1
1.2 Objectives of the study	3
1.3 Scope of the study	4
CHAPTER 2 LITERATURE REVIEW	5
2.1 Tablet development and production	5
2.1.1 Method of tablet manufacture	9
2.1.2 Quality control of tablet	12
2.2 A generic drug development	15
2.3 Herbal Tablet Production	18
2.4 Ontology	19
2.4.1 Web Ontology Language	23
2.4.2 Hozo Environment	25
2.5 Expert System	28
2.5.1 Pure production-rule based system	30
2.5.2 Rule with knowledge based system	32
2.5.2.1 Frame based system	32

	Page
2.5.2.2 Ontology based system	33
CHAPTER 3 MATERIALS AND METHODS	36
3.1 Development of domain knowledge	36
3.1.1 Design of Ontology	37
3.1.1.1 Class designing	37
3.1.1.2 Relation designing	38
3.1.1.3 Role concept designing	40
3.1.2 Instantiation of Ontology	42
3.2 Development of operation knowledge	43
3.3 OXPIRT system	48
3.3.1 OXPIRT architecture	48
3.3.1.1 Amount adjustment module	50
3.3.1.2 Excipients modification module	50
3.3.1.3 Process generation module	51
3.3.1.4 Pharmaceutical validation module	51
3.3.2 Work Flow of OXPIRT	53
3.3.2.1 Generic drug tablet formulation	54
3.3.2.2 Generic Drug Validation	58
3.3.2.3 Herbal tablet formulation	60
3.4 OXPIRT evaluation method	61
3.4.1 Evaluation of generic drug tablet production	61
3.4.1.1 Materials	62
3.4.1.2 Method for evaluating generic drug tablet production	63
3.4.2 Evaluation of Herbal tablet production	64

Page

3.4.2.1 Materials 64

3.4.2.2 Method for evaluating herbal drug tablet production 65

CHAPTER 4 RESULTS AND DISCUSSION 67

4.1 Evaluation result of generic drug tablet production from OXPIRT 67

4.1.1 Metformin hydrochloride tablet production 68

4.1.2 Paracetamol tablet production 73

4.1.3 Hydroxyzine hydrochloride tablet production 78

4.1.4 Atorvastatin calcium tablet production 85

4.2 Evaluation result of herbal tablet production from OXPIRT 100

4.2.1 Ginger herbal tablet 100

4.2.2 Fa-tha-lai-chon herbal tablet 102

4.3 Discussion 104

CHAPTER 5 CONCLUSION 107

REFERENCES 112

APPENDICES 116

APPENDIX A Rules for generating tablet production 117

APPENDIX B Rules for modifying and improving the result 120

CURRICULUM VITAE 121

LIST OF TABLES

Table		Page
2.1	Summary of types and functions of tableting excipients	7
2.2	A comparison of different pharmacopoeial quality control tests	14
3.1	A statistic and a detail of class in PTPO	42
3.2	A set of rules of generating new production of tablet	44
3.3	A set of rules of improving incorrect result	45
3.4	The four testing representatives from two factors	62
4.1	The information of metformin hydrochloride powder (API)	68
4.2	The information of Glucophage® tablet (Product)	69
4.3	The tablet production of metformin hydrochloride	69
4.4	The hardness, disintegration time and dissolution profile of Glucophage® tablet and metformin hydrochloride tablet	70
4.5	The comparison of dissolution profile and pharmaceutical equivalence between Glucophage® tablet and metformin hydrochloride tablet	72
4.6	The information of paracetamol powder (API)	73
4.7	The information of Tylenol® tablet (Product)	73
4.8	The tablet production of paracetamol	76
4.9	The hardness, disintegration time and dissolution profile of Tylenol® and paracetamol tablet	77
4.10	The comparison of dissolution profile and pharmaceutical equivalence between Tylenol® tablet and paracetamol tablet	78
4.11	The information of hydroxyzine hydrochloride powder (API)	79
4.12	The information of Atarax® tablet (Product)	79
4.13	The tablet production of hydroxyzine hydrochloride	82

Table		Page
4.14	The hardness, disintegration time and dissolution profile of Atarax® tablet and hydroxyzine hydrochloride tablet	83
4.15	The comparison dissolution profile and pharmaceutical equivalence between Atarax® tablet and hydroxyzine hydrochloride tablet	84
4.16	The information of atorvastatin calcium powder (API)	85
4.17	The information of Lipitor® tablet (Product)	85
4.18	The tablet production of 1st atorvastatin calcium	88
4.19	The hardness, disintegration time and dissolution profile of 1st atorvastatin calcium tablet	89
4.20	The comparison of dissolution profile and pharmaceutical equivalence between Lipitor® tablet and the 1st atorvastatin tablet	90
4.21	The 2nd tablet production of atorvastatin calcium	93
4.22	The hardness, disintegration time and dissolution profile of the 2nd atorvastatin calcium tablet	94
4.23	The comparison of dissolution profile and pharmaceutical equivalence between Lipitor® tablet and the 2nd atorvastatin tablet	95
4.24	The tablet production of the 3rd atorvastatin calcium	97
4.25	The hardness, disintegration time and dissolution profile of the 3rd atorvastatin calcium tablet	98
4.26	The comparison of dissolution profile and pharmaceutical equivalence between Lipitor® tablet and the 3rd atorvastatin tablet	99
4.27	The information of ginger powder	100
4.28	The herbal tablet production of ginger powder	101
4.29	The hardness, disintegration time, weight variation and friability of ginger herbal tablet	102
4.30	The information of fa-tha-lai-chon powder	102

Table		Page
4.31	The herbal tablet production of fa-tha-lai-chon	103
4.32	The hardness, disintegration time, weight variation and friability of fa-tha-lai-chon herbal tablet	103

LIST OF FIGURES

Figure		Page
2.1	A flow chart of formulation development process	8
2.2	A wet granulation process	10
2.3	A dry granulation process	11
2.4	A direct compression process	12
2.5	Protocol for reverse engineering	17
2.6	Ontology definition	20
2.7	A Class hierarchy of bicycle concept	21
2.8	Part-whole relations of the bicycle concept	22
2.9	Semantic web's layered architecture	24
2.10	Some part of bicycle ontology in OWL format	26
2.11	A snapshot of the interface of the Hozo ontology editor	27
3.1	An example of a hierarchy	39
3.2	A role concept of disintegrant	41
3.3	An example of a role concept	41
3.4	The instantiation of tablet production	43
3.5	Flowchart of improving disintegration time	46
3.6	Flowchart of improving dissolution profile	47
3.7	A framework of OXPIRT system	49
3.8	A preformulation process by user	54
3.9	A work flow of the system	55
3.10	A user interface for getting the characteristics of original product tablet	56
3.11	An output of tablet production	57

Figure		Page
3.12	A user interface for getting testing result of the suggested generic drug tablet	59
3.13	A notification of pharmaceutical equivalence	59
4.1	The ontology instance of metformin hydrochloride tablet	67
4.2	A rule for inference of process type as wet granulation	68
4.3	The rule to infer lubricant concentration of very soluble, freely soluble and soluble API	70
4.4	The rule to infer instructions of wet granulation process for no existing solubilizer in formulation	71
4.5	The dissolution profile of Glucophage® tablet and metformin hydrochloride tablet	72
4.6	The ontology instance of paracetamol tablet production	74
4.7	The rule to infer binder concentration for > 5 kg. hardness API	75
4.8	The rule to infer disintegrant concentration for ≤ 180 seconds disintegration time	75
4.9	The rule to infer lubricant concentration of sparing soluble, slightly soluble, very slightly soluble and practically insoluble API	75
4.10	The dissolution profile of Tylenol® tablet and paracetamol tablet	78
4.11	The ontology instance of hydroxyzine hydrochloride tablet production	80
4.12	The rule to infer binder concentration for hardness between 2-5 kg. product tablet	81
4.13	The dissolution profile of Atarax® tablet and hydroxyzine hydrochloride tablet	84
4.14	The ontology instance of atorvastatin tablet production	86
4.15	The rule to infer a wet granulation process for >10% concentration API	86

Figure		Page
4.16	The rule to infer solubilizer concentration for sparing soluble, slightly soluble, very slightly soluble, and practically insoluble API	87
4.17	The rule to infer instructions of wet granulation process for existing solubilizer in formulation	88
4.18	The dissolution profile of Lipitor® tablet and the 1st atorvastatin calcium tablet	90
4.19	The flows of improving an unacceptable result of the 1st atorvastatin tablet	92
4.20	The dissolution profile of Lipitor® tablet and the 2nd atorvastatin calcium tablet	95
4.21	The flow of improving an unacceptable result of the 2nd atorvastatin tablet	96
4.22	The dissolution profile of Lipitor® tablet and the 3rd atorvastatin calcium tablet	99
4.23	The rule to infer process type for poor flowability and poor compactability herbal powder	100
4.24	The rule to infer binder and its concentration for poor flowability herbal powder	100
4.25	The rule to infer disintegrant and its concentration for poor flowability herbal powder	101
4.26	The rule to infer lubricants and its concentration for herbal tablet production	101
4.27	The rule to infer soft type binder and its concentration for fair flowability herbal powder	102