51353203 : MAJOR : PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY
KEY WORD : ION EXCHANGE RESIN / DISINTEGRATION / DEXTROMETHORPHAN / DICLOFENAC
NISTAKAN PATTARAKAN : APPLICATION OF ION EXCHANGE RESINS AS TABLET DISINTEGRANTS. THESIS ADVISORS : ASST. PROF. PRASERT AKKARAMONGKOLPORN, Ph.D., AND ASSOC. PROF. PRANEET OPANASOPIT. 191 pp.

The purpose of this study was to investigate various ion exchange resins as disintegrant for tablet formulation. Ten types of ion exchange resins, Amberlite® IRP64, Amberlite® IRP69, Dowex® 88, Dowex® retardion, Dowex® 50Wx2-200, Dowex® 50Wx4-200, Dowex® 50Wx8-200, Dowex® 1x2-200, Dowex® 1x4-200 and Dowex® 1x8-200 were investigated. Sodium starch glycolate (SSG), which is commonly used as superdisintegrant, was chosen as positive control. In this work, all tablet formulations with and without model drugs (dextromethorphan hydrobromide, DMP and diclofenac sodium, DCN) were prepared by direct compression, and then their physical properties, i.e. hardness, thickness, diameter, friability including disintegration time of tablets and their dissolution were evaluated. Among the resins, Amberlite® IRP64, Amberlite® IRP69 and Dowex® 1x2-200 provided the tablets with sufficient hardness, suitable friability and short disintegration time. According to swelling study, the disintegrating effect of the resins might be attributed to couple mechanisms of their swelling and wicking (capillary) properties. These three resins were chosen as disintegrant for further study on the factors affecting the physical properties such as the amount of resin, compression pressure and type of diluent. The results showed that the hardness decreased with an increase of the amount of resin as disintegrant. Consequently, the excess amount of resin might cause poor stability of tablets due to higher friability. In addition, an increase in hardness resulted from an increase in compression pressure. This contributed to the longer disintegration time. Nonetheless, the higher compression pressure had no an influence on the tablets containing Dowex® 1x2-200. Type of diluents (dibasic calcium phosphate, DCP, spray dried lactose, SDL, microcrystalline cellulose, MCC and spray dried rice starch, SDRS) also had an effect on the disintegrant properties of these resins. MCC provided the highest hardness, whereas the hardness of SDRS and SDL tablets were higher than that of DCP tablet. However, the disintegration time of these tablets differed from each other depending on type of resins. When prepared as tablet formulations of DMP and DCN, freely and poorly water soluble model drugs respectively, the physical properties of resultant tablets using Amberlite® IRP64 and Dowex® 1x2-200 as disintegrants were comparable to those using SSG. In the case of DMP, the disintegration time of these tablets was ranked as follows; Amberlite® IRP64 (25.92 ± 1.73 sec) > SSG (16.25 ± 0.45 sec) > Dowex® 1x2-200 (8.00 ± 1.04 sec). The rapid released rate of DMP was found in all formulations. The fastest release rate was observed in tablet containing Dowex®1x2-200. In addition, the released amount of DMP from tablets containing Amberlite® IRP64 was obviously lower than others. As with DCN, the hardness and disintegration times of tablets containing the three resins were ranked in agreement with DMP. However, the extent of drug released from tablets containing Dowex® 1x2-200 was considerably lower than that of tablets containing SSG and Amberlite® IRP64. In addition, the release profile between DMP and DCN were highly different. As expect, the cumulative release and rate of freely water soluble drug, DMP, was higher than that of poor water soluble drug, DCN. These results demonstrated that the dissolution of drug from the tablets containing those resins dramatically depended on the type of resins and solubility of drugs. Finally, it could be concluded that ion exchange resins, if appropriately selected, could be a new disintegrant alternatively usable in tablet formulation.

Program of Pharmaceutical Technology Graduate School, Silpakorn University

Student's signature ..... Academic Year 2011

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

51353203 : สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม
คำสำคัญ : เรซินแลกเปลี่ยนอิออน / การแตกตัว / เด็กซ์โตรเมโทรฟาน / ไดโคลฟีแนค

นิษฐกานต์ ภัทรกานต์ : การประยุกต์ใช้เรซินแลกเปลี่ยนอิออนเป็นสารช่วยแตกตัวในยาเม็ด. อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : ภก.รศ.ดร.ประเสริฐ อัครมงคลพร และ ภญ.รศ.ดร.ปราณีต โอปณะโสภิต. 191 หน้า.

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาผลของเรซินแลกเปลี่ยนอิออนชนิดต่างๆ ต่อประสิทธิภาพการเป็นสารช่วยแตกตัวของยาเม็ด เรซินแลกเปลี่ยนอิออนที่ใช้ศึกษา 10 ชนิด ได้แก่ แอมเบอร์ไลท์ไอาร์พี 64 แอมเบอร์ไลท์ไอาร์พี 69 โดเว็กซ์ 88 โดเว็กซ์ รีทาร์ดอิออน โดเว็กซ์ 50Wx2-200 โดเว็กซ์ 50Wx4-200 โดเว็กซ์ 50Wx8-200 โดเว็กซ์ 1x2-200 โดเว็กซ์ 1x4-200 และโดเว็กซ์ 1x8-200 โดยเปรียบเทียบกับตำรับยาเม็ดที่ใส่โซเดียมสตาร์ชไกลโคเลตซึ่งจัดเป็นสารช่วยแตกตัวชนิดยิ่งยวดที่มีขายในท้องตลาด ยาเม็ดทุกตำรับที่มีและไม่มีตัวยาสำคัญเตรียมโดยวิธีตอกตรง และทำการประเมินคุณสมบัติทางกายภาพของทุกสูตรตำรับ ได้แก่ ความแข็ง ความหนา เส้นผ่าศูนย์กลาง ความกร่อน ระยะเวลาในการแตกตัว และการละลายยา จากผลการทดลองพบว่า ยาเม็ดที่ประกอบด้วยแอมเบอร์ไลท์ไอาร์พี 64 แอมเบอร์ไลท์ไอาร์พี 69 และโดเว็กซ์ 1x2-200 มีความแข็งที่ดี ความกร่อนที่เหมาะสม และระยะเวลาในการแตกตัวสั้น จากผลการศึกษาคุณสมบัติการพองตัวของเรซิน พบว่าคุณสมบัติการเป็นสารช่วยแตกตัวของเรซินอาจเป็นผลร่วมกันจากกลไกการพองตัวและการดูดน้ำเข้าสู่รูขนาดเล็กที่เชื่อมต่อกันของของเรซิน ดังนั้นเรซินทั้ง 3 ชนิดจึงได้รับการคัดเลือกเพื่อนำมาศึกษาผลของปัจจัยต่างๆ ได้แก่ ปริมาณของเรซิน แรงตอก และชนิดของสารเพิ่มปริมาณที่มีผลต่อการเป็นสารช่วยแตกตัว ผลการศึกษาพบว่า ความแข็งของยาเม็ดลดลงเมื่อเพิ่มปริมาณเรซิน ซึ่งส่งผลต่อความคงตัวของยาเม็ด ส่วนการเพิ่มแรงตอกจะทำให้ยาเม็ดมีความแข็งเพิ่มมากขึ้น ทำให้ระยะเวลาในการแตกตัวของยาเม็ดนานขึ้น แต่อย่างไรก็ตามแรงตอกไม่มีผลต่อความแข็งและระยะเวลาในการแตกตัวของยาเม็ดที่มีโดเว็กซ์ 1x2-200 ส่วนชนิดของสารเพิ่มปริมาณใช้ 4 ชนิด ได้แก่ ไดเบสิคแคลเซียมฟอสเฟต (DCP) สเปรย์ดราย แลคโตส (SDL) ไมโครคริสตัลไลน์เซลลูโลส (MCC) และสเปรย์ดรายไรซ์สตาร์ท (SDRS) ผลการทดลองพบว่า MCC ทำให้ยาเม็ดมีความแข็งมากที่สุดในขณะที่ยาเม็ดที่เตรียมจาก SDRS และ SDL มีความแข็งมากกว่า DCP นอกจากนี้ระยะเวลาในการแตกตัวของยาเม็ดจะขึ้นกับชนิดของเรซิน จากการศึกษาตำรับยาเม็ดเดกซ์โทรเมทอร์แฟนไฮโดรโบรไมด์ (DMP) ตัวแทนยาละลายน้ำดี และไดโคลฟีแนค โซเดียม (DCN) ตัวแทนยาละลายน้ำน้อย พบว่า ระยะเวลาในการแตกตัวของตำรับยาเม็ด DMP เป็นดังนี้ แอมเบอร์ไลท์ไอาร์พี 64 (25.92 ± 1.73 วินาที) > SSG (16.25 ± 0.45 วินาที) > โดเว็กซ์ 1x2-200 (8.00 ± 1.04 วินาที) และทั้ง 3 สูตรตำรับยังคงให้อัตราการปลดปล่อยยาที่เร็ว โดยยาเม็ดที่มีโดเว็กซ์ 1x2-200 จะมีอัตราการปลดปล่อยยาที่เร็วที่สุด ส่วนปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาจากตำรับที่มีแอมเบอร์ไลท์ไอาร์พี 64 จะมีค่าต่ำกว่าตำรับอื่นๆ สำหรับผลการศึกษาตำรับยา DCN พบว่าความแข็งและระยะเวลาในการแตกตัวมีความสอดคล้องกับตำรับยา DMP แต่อย่างไรก็ตาม ปริมาณยาที่ปลดปล่อยออกมาจากตำรับที่ใช้โดเว็กซ์ 1x2-200 จะมีค่าต่ำกว่าจากตำรับที่ใช้แอมเบอร์ไลท์ไอาร์พี 64 และ SSG เป็นสารช่วยแตกตัว นอกจากนี้จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่ารูปแบบการปลดปล่อยยาทั้ง 2 ชนิดมีความแตกต่างกันอย่างมาก โดยปริมาณยาและอัตราเร็วในการปลดปล่อยยาที่ละลายน้ำดีจะมีค่าสูงกว่ายาที่ละลายน้ำไม่ดี จากผลการทดลองชี้ให้เห็นว่าชนิดของเรซินแลกเปลี่ยนอิออนและค่าการละลายของตัวยาสำคัญมีความสำคัญต่อการละลายของยาจากยาเม็ดที่ใช้เรซินเป็นสารช่วยแตกตัว ในการวิจัยนี้สรุปได้ว่าชนิดของเรซินที่เหมาะสมสามารถนำมาใช้เป็นสารช่วยแตกตัวในตำรับยาเม็ดได้ซึ่งเป็นอีกทางเลือกหนึ่งเพื่อพัฒนาการผลิตยาเม็ด

สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร

ลายมือชื่อนักศึกษา ..... ปีการศึกษา 2554

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ 1. ..... 2. .....