

<b>Thesis Title</b>	Preparation and Characterization of Drug-Solution-Dropping Tablet		
<b>Author</b>	Mrs. Orawan Chitvanich		
<b>Degree</b>	Doctor of Philosophy (Pharmacy)		
<b>Thesis Advisory Committee</b>	Assoc. Prof. Dr. Jakkapan Sirithunyalug	Chairperson	
	Assoc. Prof. Dr. Siriporn Okonogi	Member	
	Assoc. Prof. Dr. Busaban Sirithunyalug	Member	

### ABSTRACT

This study is an attempt to design a novel method, drug-solution-dropping, in preparing tablets expected to release the drug faster than those obtained from conventional method. Chlorpheniramine maleate (CPM) and diazepam (DZP) were used as a model drug of water soluble drug and poorly water soluble drug respectively. Firstly, blank tablets consisting of dicalcium phosphate dihydrate, croscarmellose sodium and magnesium stearate as filler, super disintegrant and lubricant, respectively, were prepared by direct compression (DC). Another set of blank tablets were prepared also by wet granulation (WG) with the same excipients excepting lactose as diluent. The blank tablets prepared from both methods were compressed at 1000, 1400 and 1800 kg compression forces (CF) and their physical properties were characterized. Absolute alcohol and dichloromethane were used as solvent to prepare drug solution in a concentration of 100 micrograms per microliter. The prepared solution of 40 or 50 microliters of CPM or DZP, which is equivalent to 4 mg CPM or 5 mg DZP was dropped on each blank tablet by using microsyringe.

A scanning electron microscope (SEM) was used to characterize both blank and drug-solution-dropping tablet (DSDT). Their smoother surface morphology revealed the evidence of drug particle size reduction. X-ray powder diffraction (XRPD), X-ray monochromator (single crystal) analysis and differential scanning calorimetry (DSC) were used to examine the crystalline state of CPM or DZP after being dropped onto blank tablets. These techniques could not differentiate powder or granule which was taken from DSDT whether it was the drug particles or the excipients. Drug dissolution profiles of the DSDT prepared from DC or WG blank tablet was compared to not only CPM and DZP tablet prepared by conventional DC and WG method but also to commercial tablets. The results of the dissolution tests revealed that DSDT as a novel method for tablet preparation to promote a faster drug release rate especially in the case of CPM-SDT prepared from DC blank tablet at 1000 kg CF and DZP-SDT prepared from WG blank tablet at 1000 kg CF. From the study of the effect of CF on drug release, it was found that the CF play also important role especially the apparently different release between DSDT prepared from DC and WG. Another advantage of this new tablet preparation also convinced more uniformity of content. The stability studies of DSDT comparison with conventional tablet were performed during three months storage and show its good stability.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	การเตรียมและการหาลักษณะเฉพาะของยาเม็ดหยด
	สารละลายยา
ผู้เขียน	นางอรวรรณ จิตรวณิช
ปริญญา	วิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต (เภสัชศาสตร์)
คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์	รศ. ดร. จักรพันธ์ ศิริชัยญาติกษณ์ ประธานกรรมการ รศ. ดร. ศิริพร โอโกโนกิ กรรมการ รศ. ดร. บุษบัน ศิริชัยญาติกษณ์ กรรมการ

### บทคัดย่อ

การศึกษาการเตรียมยาเม็ดด้วยวิธีการหยดสารละลายของตัวยาสำคัญลงบนเม็ดยาเปล่า ซึ่งคาดว่าเป็นแนวทางใหม่ ที่จะทำให้ตัวยาสำคัญถูกปลดปล่อยจากยาเม็ดหยดสารละลายยาได้เร็วกว่ายาเม็ดที่เตรียมด้วยวิธีทั่วไป ยาค้นแบบที่ใช้ศึกษาได้แก่ คลอเฟนิรามีน มาลีเอต และ ไดอะซีแพม ซึ่งเป็นยาละลายน้ำได้ดีและได้ยากตามลำดับ เม็ดยาเปล่าชนิดแรกเตรียมโดยวิธีตอกอัดโดยตรง ที่มีส่วนประกอบของไคเคลเซียม ฟอสเฟต ไคไฮเดรต, กรอสคาเมลโลส โซเดียม และแมกนีเซียม สเตียเรท เป็นสารเพิ่มปริมาณ, สารแตกตัวยิ่งยวด และสารหล่อลื่น ตามลำดับ ส่วนเม็ดยาเปล่าอีกชนิดเตรียมโดยวิธีแกรนูลเปียก ที่มีแลคโตส โมโนไฮเดรต เป็นสารเพิ่มปริมาณ เม็ดยาเปล่าทั้ง 2 ชนิดถูกตอกด้วยแรง 1000, 1400 และ 1800 กิโลกรัม และมีการทดสอบคุณสมบัติทางกายภาพด้านต่างๆ สารละลายตัวยาสำคัญเตรียมโดยใช้ แอลกอฮอล์ และไคคลอโรมีเทน เป็นตัวทำละลาย โดยให้ความเข้มข้น 100 ไมโครกรัมต่อไมโครลิตร และนำไปหยดบนเม็ดยาเปล่าในปริมาณ 40 หรือ 50 ไมโครลิตร ของสารละลาย คลอเฟนิรามีน มาลีเอต และ ไดอะซีแพม ด้วยไมโครไซริงจ์ ทำให้มี คลอเฟนิรามีน มาลีเอต 4 มิลลิกรัมหรือ ไดอะซีแพม 5 มิลลิกรัม ในแต่ละยาเม็ดหยดสารละลายยา

ผิวของเม็ดยาเมื่อส่องดูด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด พบว่าหลังหยดสารละลาย บริเวณที่หยดจะมีผิวที่เรียบขึ้น โดยเฉพาะผิวของยาเม็ดหยดสารละลายไดอะซีแพม และไม่สามารถบ่งบอกได้ว่าอนุภาคใดเป็นส่วนประกอบชนิดใดในยาเม็ด โดยเฉพาะตัวยาสำคัญ นอก

จากนี้ยังใช้วิธีเบี่ยงเบนแสงเอ็กซ์เรย์ และการตอบสนองต่อความร้อนด้วยเครื่อง differential scanning calorimeter เพื่อตรวจสอบลักษณะผลึกของคลอเฟนนิรามีน มาลีเอต และ ไดอะซีแปมบนยาเม็ดหดยศสารละลายยา แต่ทั้ง 2 วิธีดังกล่าวไม่สามารถที่จะยืนยันรูปสัณฐานของอนุภาคยาได้ สำหรับการทดสอบการละลายออกของตัวยาจากเม็ดยา เป็นวิธีที่สามารถบอกถึงความแตกต่างของยาเม็ดหดยศสารละลายยากับยาเม็ดที่เตรียมด้วยวิธีทั่วไปและยาเม็ดที่มาจากห้องตลาดได้ โดยพบว่ายาเม็ดหดยศสารละลายยาสามารถปลดปล่อยตัวยาได้เร็วกว่า โดยเฉพาะยาเม็ดหดยศสารละลายคลอเฟนนิรามีน มาลีเอต ที่เตรียมจากเม็ดยาเปล่าที่เตรียมด้วยวิธีตอกอัดโดยตรง และยาเม็ดหดยศสารละลายไดอะซีแปม ที่เตรียมจากเม็ดยาเปล่าที่เตรียมด้วยวิธีแกรนูลเปียก โดยเป็นเม็ดยาเปล่าตอกด้วยแรง 1000 กิโลกรัม ส่วนผลของแรงที่ใช้ตอกเม็ดยาเปล่า พบว่ามีผลต่อการปลดปล่อยของตัวยาจากยาเม็ดหดยศสารละลายยาที่แตกต่างกันระหว่างยาเม็ดหดยศสารละลายยา ที่เตรียมจากเม็ดยาเปล่าซึ่งเตรียมด้วยวิธีตอกอัดโดยตรงกับที่เตรียมด้วยวิธีแกรนูลเปียก ซึ่งได้ผลตรงข้ามกันระหว่างยาเม็ดหดยศสารละลายคลอเฟนนิรามีน มาลีเอต กับยาเม็ดหดยศสารละลายไดอะซีแปม นอกจากนี้ข้อดีของยาเม็ดหดยศสารละลายยา คือมีปริมาณตัวยาสำคัญที่สม่ำเสมอในแต่ละเม็ด และยังมีความคงตัวของตัวยาในยาเม็ดหดยศสารละลายยา โดยเก็บไว้นาน 3 เดือน

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
Copyright© by Chiang Mai University  
All rights reserved