การเตรียมและประเมินคุณสมบัติของแป้งคาร์บอกซีเมทิล ในการเป็นสารช่วยแขวนตะกอนในยาน้ำเชื่อมแห้ง

นางสาวจิตรดี ลุประสงค์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชอุตสาหกรรม ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2546

ISBN 974-17-5708-5

PREPRARATION AND EVALUATION OF SODIUM CARBOXYMETHYL STARCH AS SUSPENDING AGENT IN DRY SYRUP

Miss Chitradee Luprasong

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Sciences in Pharmacy in Industrial Pharmacy
Department of Manufacturing Pharmacy
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University
Academic Year 2003

ISBN 974-17-5708-5

Thesis Title	PREPRARATION AND EVALUATION OF SODIUM CARBOXYMETHYL STARCH AS SUSPENDING AGENT IN DRY SYRUP
By	Miss Chitradee Luprasong
Field of study	Industrial Pharmacy
Thesis Advisor	Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.

Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree

Boonyong Tantisira .....Dean of the Faculty of Pharmaceutical Sciences

(Associate Professor Boonyong Tantisira, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

Wichein Thanindratarn .....Chairman

(Assistant Professor Wichein Thanindratarn, M.Sc. in Pharm.)

.....Thesis Advisor

(Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

Waraporn Suwakul .....Member

(Associate Professor Waraporn Suwakul, M.Sc. in Pharm.)

.....Member

(Narueporn Sutunthavibul, Ph.D.)

##4376561733 : MAJOR INDUSTRIAL PHARMACY
KEY WORD : SODIUM CARBOXYMETHYL STARCH / AMOXICILLIN / CEPHALEXIN / DRY SYRUP/ SUSPENDING AGENT / MODIFIED STARCH

CHITRADEE LUPRASONG: PRERARATION AND EVALUATION OF SODIUM CARBOXCYMETHYL STARCH AS SUSPENDING AGENT IN DRY SYRUP. THESIS ADVISOR : ASSOCIATE PROFESSOR POJ KULVANICH, Ph.D., 275 pp. ISBN 974-17-5708-5.

The preparation and evaluation of sodium carboxymethyl starch which prepared as suspending agent from three native starches (glutinous rice starch, rice starch and tapioca starch) were studied. Modified glutinous rice starch (MGS), modified rice starch (MRS) and modified tapioca starch (MTS) were prepared by Filbert's method to have degrees of substitution (DS) of 0.16, 0.26 and 0.38, respectively. The results indicated that Filbert's method gave MGS and MRS at DS of 0.16 and 0.26, respectively. However, the decreasing of reaction time from 2 hours to 90 minutes would be performed in order to synthesize MTS with DS of 0.38. In order to select optimum concentration of each prepared modified starches and Ultrasperse®2000 (UT, commercial modified starch) as suspending agent, 10 % w/v calcium carbonate suspension was prepared. The reconstitution time, redispersibility, sedimentation volume and viscosity of 10 % w/v calcium carbonate suspension when using different type and concentrations of suspending were compared. It was found the optimum concentrations of MGS, MRS, MTS and UT were 1.0, 2.0, 3.0 and 4.0 %, respectively. Then, the use of prepared modified starches and UT as suspending agent in dry syrups formulation of amoxicillin trihydrate and cephalexin monohydrate at the concentration of 125 mg/ 5 ml was studied. Citrate buffer was used to control the pH of amoxicillin trihydrate and cephalexin monohydrate dry syrup at 6.0 and 4.5, respectively. The citrate buffer at the concentration of 0.05 M had slight effect on the stability and viscosity of formulation which stored at room temperature and in refrigerator (8.0 ± 1 °C) for 14 days. The preliminary result indicated that MTS was not appropriate as suspending agent in dry syrups, since the bubble was occurred after shaking. The stability study of amoxicillin trihydrate dry syrup using MGS, MRS, UT at 2.5 %, 3.0 % and 4.0 % w/v, respectively, and cephalexin dry syrup using MGS, MRS, UT at 2.5 %, 2.5 % and 4.0 % w/v, respectively, were performed by storage at room temperature and 45 °C, 75 % RH for 4 months. The evaluation of drug content and physicochemical properties was performed every month. The drug content and physicochemical properties of dry powder and reconstituted suspension remained unchanged. In addition, the short reconstitution time and good redispersibility of formulation were observed. The viscosity and drug content of formulation were slightly decreased when storage at room temperature and 45 °C, 75% RH for 4 months.

Department.....Manufacturing Pharmacy...Student's Signature.....

Field of study...Industrial...Pharmacy.....Advisor's signature.....

Academic year.....2003.....Co-advisor's signature.....

จิตรดี ลุประสงค์ : การเตรียมและประเมินคุณสมบัติของแป้งคาร์บอกซีเมทิลในการเป็นสารช่วยแขวนตะกอนในยาน้ำเชื่อมแห้ง (PREPRARATION AND EVALUATION OF SODIUM CARBOXYMETHYL STARCH AS SUSPENDING AGENT IN DRY SYRUP) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร.พจน์ กุลวานิช, 275 หน้า. ISBN 974-17-5708-5.

ศึกษาการเตรียมและประเมินแป้งโซเดียมคาร์บอกซีเมทิล เป็นสารช่วยแขวนตะกอนจากแป้งธรรมชาติ 3 ชนิด คือ แป้งข้าวเหนียว แป้งข้าวจ้าว และแป้งมันสำปะหลัง เตรียมแป้งข้าวเหนียวดัดแปร (MGS) แป้งข้าวจ้าวดัดแปร (MRS) และแป้งมันสำปะหลังดัดแปร (MTS) เป็นสารช่วยแขวนตะกอนด้วยวิธีของ Filbert ณ ระดับการแทนที่ 0.16, 0.26 และ 0.38 ตามลำดับ พบว่าวิธีการดังกล่าวสามารถเตรียม MGS และ MRS ได้ ณ ระดับการแทนที่ 0.16 และ 0.26 ตามลำดับ แต่อย่างไรตามก็การสังเคราะห์ MTS ณ ระดับการแทนที่ 0.38 ต้องลดเวลาในการทำปฏิกริยาจาก 2 ชั่วโมงเป็น 90 นาที เตรียมตำรับยาน้ำแขวนตะกอนของแคลเซียมคาร์บอเนตความเข้มข้น 10 % w/v เพื่อที่จะคัดเลือกความเข้มข้นที่เหมาะสมของแป้งดัดแปรที่เตรียมได้ และ Ultrasperse® 2000 (UT, แป้งดัดแปรที่มีขายในท้องตลาด) โดยเปรียบเทียบจากคุณสมบัติการกระจายตัวหลังจากที่เติมน้ำลงไป ความง่ายของสารแขวนลอยในการกระจายตัวกลับ ปริมาตรการตกตะกอน และความหนืดของตำรับยาน้ำแขวนตะกอนของแคลเซียมคาร์บอเนตความเข้มข้น 10 % w/v เมื่อใช้ชนิดและความเข้มข้นของสารแขวนตะกอนแตกต่างกัน พบว่าความเข้มข้นที่เหมาะสมของ MGS, MRS, MTS และ UT คือ 1.0 %, 2.0 %, 3.0 % และ 4.0 % w/v ตามลำดับ จากนั้นศึกษาการใช้แป้งดัดแปรที่เตรียมได้และ UT เป็นสารช่วยแขวนตะกอนในตำรับยาน้ำเชื่อมแห้งของอะมอกซีซิลลินไตรไฮเดรต และเซฟฟาเลกซินโมโนไฮเดรทที่ความเข้มข้น 125 mg/5ml ควบคุม pH ของยาน้ำเชื่อมแห้งอะมอกซีซิลินไตรไฮเดรตและเซฟฟาเลกซินโมโนไฮเดรทเท่ากับ 6.0 และ 4.5 ตามลำดับโดยใช้ซิเตรทบัฟเฟอร์ ซิเตรทบัฟเฟอร์ความเข้มข้น 0.05 โมลาร์ส่งผลกระทบเล็กน้อยต่อความคงตัวและความหนืดของสูตรตำรับที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องและในตู้เย็น (8.0 ± 1 °C) เป็นเวลา 14 วัน ผลการทดลองตำรับเบื้องต้นพบว่า MTS ไม่เหมาะสมในการเป็นสารช่วยแขวนตะกอนในตำรับยาน้ำเชื่อมแห้งเนื่องจากพบฟองหลังการเขย่า ศึกษาความคงตัวของยาน้ำเชื่อมแห้งโดยทำการเก็บยาน้ำเชื่อมแห้งที่อุณหภูมิ 45 °C ความชื้นสัมพัทธ์ 75 % และที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 4 เดือน โดยความเข้มข้นของ MGS, MRS และ UT ที่ใช้ในยาน้ำเชื่อมแห้งอะมอกซีซิลลินไตรไฮเดรตเท่ากับ 2.5 %, 3.0 % และ 4.0 % w/v ตามลำดับ และความเข้มข้นของ MGS, MRS และ UT ที่ใช้ในยาน้ำเชื่อมแห้งเซฟฟาเลกซินโมโนไฮเดรทเท่ากับ 2.5 %, 2.5 % และ 4.0 % w/v ตามลำดับ ทำการประเมินปริมาณยาและคุณสมบัติทางเคมีกายภาพทุกเดือน ปริมาณยาและคุณสมบัติทางเคมีกายภาพของยาน้ำเชื่อมแห้งและยาน้ำเชื่อมเมื่อกระจายตัวในน้ำไม่เปลี่ยนแปลง นอกจากนี้พบว่าสูตรตำรับมีค่าการกระจายตัวหลังจากที่เติมน้ำลงไปและค่าความง่ายของสารแขวนลอยในการกระจายตัวกลับต่ำเมื่อเก็บยาน้ำเชื่อมแห้งที่อุณหภูมิ 45 °C ความชื้นสัมพัทธ์ 75 % และที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 4 เดือน

ภาควิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม.....ลายมือชื่อนิสิต.....

สาขาวิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ปีการศึกษา.....2546..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

Acknowledgements

I am deeply indebted to many people for their intellectual contributions, support, and encouragement in making this thesis possible.

I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor, Associate Professor Poj Kulvanich, Department of Manufacturing Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for his excellent meaningful guidance, supervision, interests and encouragement throughout this study.

My special thanks are to Assistant Professor Wichein Thanindratarn; Associate Professor Varaporn Suvakoon; Narueporn Sutunthavibul, Ph.D., for spending their valuable times, comments and good suggestions.

I am also thankful to the Department of Food Sciences, Chulalongkorn University and UNIDO for the support of equipment, chemical for analyzes the modified starches. Thank also are due to Graduate School, Chulalongkorn University and University Developing Council (UDC) for scholarship.

A special appreciation is also given to the Siam Pharmaceutical Co. Ltd., for granting partial support to active ingredient (cephalexin powder) and also thankful to the National Starches& Chemical Co. Ltd., for their kind support Ultrasperse®2000.

I wish to express my thanks to Miss Putcharin Chittiteeranon, Mr. Samreng Thienyen, Mr. Prasong Changmai, technician of Manufacturing Pharmacy department and Ms. Arerat Navajitpiboon, sectary of Manufacturing Pharmacy department for kindliness. For their encouragement, assistance, and goodwill, I am indebted to my graduated colleagues,Aye, Pe-Aoy, Pe-Some, Pe-Art, Pui, Paew, Pe-Ake, Pe-M, Pe-Ning, Pe-Pom(Wanchai) and Pe-Ka.

I would like to express and sincere for my old friends with endless relationship, thanks to Si-nan, Tui, Aew, Rujee, Nui, Jim, Gift, Poo, Mang, Pe-Golf and Pe-Jeab.

Last but not least, the most special acknowledgment is reserved for my parents, Mr. Karyen and Somchit Luprasong, Ph. D. Their endless loves, care, understanding and patience made this work possible.

Contents

List of Tables

List of Tables (cont.)

List of Tables (cont.)

List of Tables (cont.)

List of Tables (cont.)

List of Tables (cont.)

List of Tables (cont.)

List of Tables (cont.)

List of Tables (cont.)

List of Tables (cont.)

List of Tables (cont.)

List of Tables (cont.)

List of Tables (cont.)

List of Tables (cont.)

List of Tables (cont.)

List of Tables (cont.)

List of Tables (cont.)

List of Tables (cont.)

List of Figures

List of Figures (cont.)

List of Figures (cont.)

List of Figures (cont.)

List of Figures (cont.)

List of Figures (cont.)

List of Figures (cont.)

List of Abbreviations

^0C	degree Celsius
cm	centimeter(s)
cm^2	square centimeter(s)
cm^3	cubic centimeter(s)
cP	centipoises (s)
e.g.	exempli gratia, "for example"
et al	et alii, "and others"
l	liter(s)
M	molar
g	gram(s)
mg	milligram(s)
min	minute(s)
ml	milliliter(s)
mol	mole(s)
µg	microgram(s)
mm	micrometer(s)
MGS	modified glutinous rice starch
MRS	modified rice starch
MTS	modified tapioca starch
UT	ULTRASPERSE®2000
pH	the negative logarithm of hydrogen ion concentration.
pKa	the negative logarithm of the dissociation constant.
ppm	parts per million.
RH	relative humidity
rpm	revolutions per minute
s	second(s)
USP	The United States Pharmacopeia
UV	ultraviolet spectrometry
w/v	weight in volume
w/w	weight in weight