การเปรียบเทียบอัตราการซึมผ่านของยาไพร็อกซิแคมจากตำรับเจล ผ่านโพลีไดเมทิลไซล็อกเซนเมมเบรนและผิวหนังหมู

นางสาว บุษบา พลภักดี

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาเภสัชกรรม
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2536
ISBN 974-582-589-1

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

018806 เม.ค. 2554

COMPARISON OF PIROXICAM FLUX FROM GEL PREPARATIONS THROUGH POLYDIMETHYLSILOXANE MEMBRANE AND PIG SKIN

Miss Busaba Polpakdee

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Pharmacy

Graduate School

Chulalongkorn University

1993

ISBN 974-582-589-1

Thesis Title	Comparison of Piroxicam Flux from Gel Preparations through Polydimethylsiloxane Membrane and Pig Skin.
By	Miss Busaba Polpakdee
Department	Pharmacy
Thesis Advisor	Panida Vayumhasuwan, Ph.D.

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree.

Thavorn Vajrabhaya

..... Dean of Graduate School
(Professor Thavorn Vajrabhaya, Ph.D.)

Thesis Committee

R. Dhumma-upakorn Chairman
(Associate Professor Rawadee Dhumma-upakorn, M. Eng in Nuclear Tech.)

Panida Vayumhasuwan Thesis Advisor
(Panida Vayumhasuwan, Ph.D.)

P. Kulvanich Member
(Assistant Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

..... Member
(Parkpoom Tengamnuay, Ph.D.)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

บุษบา พลภักดี : การเปรียบเทียบอัตราการซึมผ่านของยาไพร็อกซิแคม จากตำรับเจลผ่านโพลีไดเมทิลไซล็อกเซนเมมเบรน และผิวหนังหมู (COMPARISON OF PIROXICAM FLUX PROM GEL PREPARATIONS THROUGH POLYDIMETHYLSILOXANE MEMBRANE AND PIG SKIN) อ. ที่ปรึกษา : อ.ดร. พนิดา วยัมหสุวรรณ, 138 หน้า. ISBN 974-582-589-1

การศึกษาคุณสมบัติในการซึมผ่านของยาไพร็อกซิแคม (in-vitro) จากตำรับเจลผ่าน silastic^{R} ซึ่งเป็นเมมเบรนสังเคราะห์กับผิวหนังหมู โดยใช้ modified - Franz diffusion cell พบว่าอัตราการซึมผ่านของยา 2% จากยาพื้นเจลสี่ชนิดคือ pluronic F-127, carbopol-940, hydroxypropyl methylcellulose และ hydroxyethyl cellulose ผ่านเมมเบรนทั้งสองชนิดมีความสัมพันธ์กัน (r^2 = 0.9631) โดยมีอัตราการซึมผ่านจากยาพื้น carbopol-940 สูงที่สุด ดังนั้นจึงนำยาพื้น carbopol-940 มาศึกษาผลของสารช่วยในตำรับ ได้แก่ 10% และ 20% isopropyl alcohol, 5% และ 10% propylene glycol, 0.5 % และ 1.0 % Tween 20 และ 0.5 % และ 1.0 % Brij 30 และพบว่า ตำรับที่มี 1.0 % Brij 30 สามารถเพิ่มอัตราการซึมผ่านของยาผ่านผิวหนังหมูได้มากที่สุด จากการประมวลผลการทดลองทั้งหมด สรุปได้ว่า silastic^{R} สามารถใช้แทนผิวหนังหมูในการเปรียบเทียบอัตราการซึมผ่านของสารจากตำรับเจลที่ไม่มีสารที่มีผลต่อเมมเบรนได้

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่อนิสิต บุษบา พลภักดี

สาขาวิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา [illegible]

ปีการศึกษา 2535 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

##C 375025 : MAJOR PHARMACY
KEY WORD: PIROXICAM / FLUX / POLYDIMETHYLSILOXANE MEMBRANE / PIG SKIN

BUSABA POLPAKDEE : COMPARISON OF PIROXICAM FLUX FROM GEL PREPARATIONS THROUGH POLYDIMETHYLSILOXANE MEMBRANE AND PIG SKIN. THESIS ADVISOR : PANIDA VAYUMHASUWAN , Ph.D. 138 pp. ISBN 974-582-589-1

The in-vitro permeation behaviors of a synthetic membrane, silastic^{R}, and a biological membrane, pig skin, were characterized using piroxicam as a model drug. The experiments had been carried out using modified - Franz diffusion cells. Various gel bases containing 2% piroxicam were prepared to study the in-vitro permeation of the drug. The piroxicam fluxes from four selected gel bases : pluronic F-127, carbopol-940, hydroxypropyl methylcellulose, and hydroxyethyl cellulose gel bases, through silastic^{R} were correlated with the fluxes through pig skin (r^2=0.9631). The carbopol-940 gel base yielded the highest flux. It was, therefore, used for further study of effects of some additives on steady-state flux of piroxicam. The additives studied included 10% and 20% isopropyl alcohol, 5% and 10% propylene glycol, 0.5 % and 1.0 % Tween 20, and 0.5 % and 1.0 % Brij 30. Among the formulations evaluated, the piroxicam flux from carbopol-940 gel base containing 1.0 % Brij 30 gave the highest in-vitro permeation rate through pig skin. In conclusion, all the results indicated that silastic^{R} can be used instead of pig skin for diffusion rate comparison of gel preparations containing components which do not have any effects on the membranes.

ภาควิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2535 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor, Dr. Panida Vayumhasuwan for her invaluable advices, guidance, and encouragement throughout this study. Her patience, kindness, and understanding are also deeply appreciated.

I also wish to express my gratitude to Associate Professor Rawadee Dhumma-upakorn, Head of the Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for her encouragement and providing me with the opportunity to study this programme.

My grateful appreciation is expressed to Atlantic Pharmaceutical Co., Ltd. for its kind provision of modified - Franz diffusion cells used in this study.

To Siam Pharmaceuticals for its kind support of piroxicam and tenoxicam used through out this study.

To BASF Wyandotte Corporation for its generous provision of pluronic F-127.

This investigation was supported in part by a grant from the Graduate School, and the Department of Pharmacy, Chulalongkorn University, to which I am grateful.

My thanks are extended to all the staff members of the Department of Pharmacy and all my friends for their assistance and great encouragement.

Finally, I would like to express my infinite thanks and deepest gratitude to my family especially my parents and my sister for their care, help, understanding, and encouragement.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

PAGE

ABSTRACT (Thai) IV

ABSTRACT (English) V

ACKNOWLEDGEMENTS VI

CONTENTS VII

LIST OF TABLES VIII

LIST OF FIGURES IX

LIST OF ABBREVIATIONS X

CHAPTER

I INTRODUCTION 1
- Skin Permeability 3
- Methods for Measuring Percutaneous Absorption 11
- Theory of Diffusion 17
- Factors Affecting Percutaneous Absorption 21

II EXPERIMENTAL 26
- Materials 26
- Equipments 26
- Methods 28

III RESULTS AND DISCUSSION 36

IV CONCLUSION 56

REFERENCES 58

APPENDICES 67

VITA 128

LIST OF TABLES

Table

		PAGE
1	Composition of the horny layer lipids of human abdominal skin	5
2	Routes of penetration through human skin	8
3	Composition of piroxicam gels	29
4	Approximate solubilities of piroxicam in pH 7.4 phosphate buffer solution and in normal saline solution at ambient temperature	37
5	Concentrations and viscosities of gelling agents used in piroxicam gel formulations	39
6	pH's and viscosities of piroxicam gel preparations	41
7	Steady-state fluxes of piroxicam from various gel bases through silastic®	44
8	Steady-state fluxes of piroxicam from various gel bases through pig skin	45
9	Lag times obtained from piroxicam permeation profiles using silastic® and pig skin	48
10	Piroxicam fluxes from carbopol-940 gel bases containing various additives through silastic®	50
11	Piroxicam fluxes from carbopol-940 gel bases containing various additives through pig skin	51
12	Properties of five different types of carbopol	72
13	The amount of various alkalies required to neutralized 1 % carbopol	73

LIST OF FIGURES

Figure

		PAGE
1	A cross-section of human skin, showing various skin tissue layers and appendages	4
2	Scheme of multiple bilayers of the horny layer lipids	7
3	Suggested routes of drug penetration through human stratum corneum	10
4	Diagrammatic illustration of the Franz diffusion cell	14
5	Diagrammatic illustration of the modified - Franz diffusion cell	14
6	Typical cumulative amount versus time profile	19
7	Permeation profile of piroxicam from carbopol-940 gel base through silastic®	42
8	Correlation of the permeation flux of piroxicam from four gel bases through silastic® and pig skin	47

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF ABBREVIATIONS

η	=	viscosity
μm	=	micrometre
°C	=	degree celcius
A	=	diffusional area
C.V.	=	coefficient of variation
cm	=	centimetre
cm^2	=	squared centimetre
CMC	=	critical micelle concentration
D	=	diffusion coefficient
DMSO	=	dimethylsulfoxide
eq.	=	equation
g	=	gram
h	=	thickness
HEC	=	hydroxyethyl cellulose
HLB	=	hydrophile-lipophile balance
HPMC	=	hydroxypropyl methylcellulose
hr	=	hour
Jss	=	steady-state flux
K	=	partition coefficient
mcg	=	microgram
min	=	minute
ml	=	millilitre
mm	=	millimetre
nm	=	nanometre
PAR	=	Peak Area Ratio
PDMS	=	polydimethylsiloxane
PF-127	=	pluronic F-127
q.s.	=	make to volume
R	=	gas constant
r^2	=	coefficient of correlation
r.p.m.	=	revolutions per minute
S.D.	=	standard deviation
T	=	absolute temperature
t_L	=	lag time
w/v	=	weight by volume
w/w	=	weight by weight

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย