


การพัฒนาแผ่นแปะลิโดเคนชนิดติดเยื่อเมือกในช่องปาก



นางสาว สุชาวดี แก้วงามอรุณ

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชอุตสาหกรรม ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2546

ISBN 974-17-5013-7

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

DEVELOPMENT OF LIDOCAINE ORAL
MUCOADHESIVE PATCHES

Miss Suchavadee Keongamaroon



ศูนย์วิทยทรัพยากร

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Industrial Pharmacy

Department of Manufacturing Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2003

ISBN 974-17-5013-7

Thesis Title Development of lidocaine oral mucoadhesive patches
By Miss Suchavadee Keongamaroon
Field of study Manufacturing Pharmacy
Thesis Advisor Associate Professor Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D.

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

Boonyoung Tantisira Dean of Faculty of Pharmaceutical Sciences
(Associate Professor Boonyoung Tantisira, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

Sirisak Dumrongpisudthigul Chairman
(Assistant Professor Sirisak Dumrongpisudthigul, M.Sc. in Pharm)

Garnpimol C. Ritthidej Thesis Advisor
(Associate Professor Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D.)

Nuansri Niwattisaiwong Member
(Associate Professor Nuansri Niwattisaiwong, M.Sc.)

Narueporn Sutanthavibul Member
(Narueporn Sutanthavibul, Ph.D.)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สุชาวดี แก้วงามอรุณ : การพัฒนาแผ่นแปะลิโดเคนชนิดติดเยื่อเมือกในช่องปาก
(DEVELOPMENT OF LIDOCAINE ORAL MUCOADHESIVE PATCHES)

อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร. กาญจน์พิมล ฤทธิเดช. 171 หน้า. ISBN 974-17-5013-7

วัตถุประสงค์สำหรับการศึกษานี้เพื่อทำการเตรียมตำรับลิโดเคนชนิดติดเยื่อเมือกในช่องปากโดยใช้ลิโดเคนทั้งในรูปของเบสและเกลือไฮโดรคลอไรด์ เพื่อใช้เป็นรูปแบบอีกทางเลือกหนึ่งนอกเหนือจากในรูปแบบยาฉีด ซึ่งใช้ในด้านทันตกรรม ทำการเตรียมโดยให้มีลักษณะเป็นชั้น 3 ชั้น ประกอบด้วย ชั้นแรกหรือชั้นรองรับ (เอทิลเซลลูโลส), ชั้นเก็บตัวยาที่มีลักษณะเป็นฟิล์มโดยใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลส อี15, โพลีเอทีลีน ไกลคอล 400 และ โพรพีลีน ไกลคอล โดยใช้ อัตราส่วนของ ตัวยา:ไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลส อี15:โพลีเอทีลีน ไกลคอล 400:โพรพีลีน ไกลคอล เท่ากับ 2:1:4:1.5 (ลิโดเคนเบส) และ 2:1:4:1 (ลิโดเคนไฮโดรคลอไรด์) และชั้นกาว(คาร์โบพอล 934 พี) โดยแต่ละแผ่นมีปริมาณตัวยาสำคัญ 45 มิลลิกรัม จากนั้นศึกษาคุณสมบัติการเกาะติด, ลักษณะพื้นผิว, คุณสมบัติทางเคมีกายภาพ, การปลดปล่อยยาทางอินวิโทร และความคงตัวของตำรับเปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ที่มีจำหน่าย (Dentipatch[®])

จากการประเมินเปรียบเทียบแผ่นแปะที่เตรียมจากลิโดเคนเบส, ลิโดเคนไฮโดรคลอไรด์ และ Dentipatch[®] พบว่าแผ่นแปะที่เตรียมได้มีความยืดหยุ่นเพียงพอที่จะแปะในช่องปากที่มีความโค้งได้ แผ่นแปะลิโดเคนเบสจะมีลักษณะค่อนข้างขุ่นเนื่อง ในขณะที่แผ่นแปะที่เตรียมจากลิโดเคนในรูปของเกลือไฮโดรคลอไรด์ และ Dentipatch[®] มีลักษณะใส แผ่นแปะลิโดเคนเบสมีค่าการยึดติดใกล้เคียงกับ Dentipatch[®] และลิโดเคนไฮโดรคลอไรด์มีค่าการยึดติดน้อยที่สุด การประเมินคุณสมบัติทางเคมีกายภาพพบว่าตัวยาในแผ่นแปะ ลิโดเคนเบส และ Dentipatch[®] มีการกระจายตัวยอยู่ในรูปของอนุภาคของผงยา ในขณะที่แผ่นแปะลิโดเคนไฮโดรคลอไรด์มีการกระจายตัวยอยู่ในรูปอสัณฐาน การปลดปล่อยยาออกจากแผ่นแปะที่เตรียมได้ผ่านและไม่ผ่านเยื่อไคอะไลซิสเป็นไปตามจลนศาสตร์อันดับหนึ่ง โดยอัตราการปลดปล่อยตัวยาผ่านเยื่อไคอะไลซิสจะช้ากว่าการปลดปล่อยตัวยาแบบไม่ผ่านเยื่อไคอะไลซิสอย่างมีนัยสำคัญ และแผ่นแปะลิโดเคนไฮโดรคลอไรด์จะมีการปลดปล่อยตัวยาโดยไม่ผ่านเยื่อไคอะไลซิสได้เร็วกว่าแผ่นแปะลิโดเคนเบส และ Dentipatch[®] อย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่การปลดปล่อยตัวยาจากแผ่นแปะลิโดเคนเบส และDentipatch[®] ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แผ่นแปะที่เตรียมขึ้นยังมีความคงตัวที่ไม่ดีแม้ว่าจะเก็บไว้ในบรรจุภัณฑ์ที่เตรียมขึ้นเอง ดังนั้นบรรจุภัณฑ์ที่สมควรที่จะสามารถป้องกันความชื้นและ อุณหภูมิสูงได้

ภาควิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม..... ลายมือชื่อนิสิต..... กัทธ์ แก้วงามอรุณ.....
สาขาวิชา..... เภสัชอุตสาหกรรม..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... พญ. พิศ.....
ปีการศึกษา.....2546..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

447 66260 33 : MAJOR INDUSTRIAL PHARMACY

KEY WORD:LIDOCAINE/MUCOADHESIVE/PATCH

SUCHAVADEE KEONGAMAROON : DEVELOPMENT OF LIDOCAINE ORAL MUCOADHESIVE PATCHES. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. GARNPIMOL C. RITTHIDEJ, Ph.D., 171 pp. ISBN 974-17-5013-7

The purpose of this present study was to prepare mucoadhesive patch for oral mucosal administration of lidocaine base and lidocaine HCl as a viable alternative dosage form to lidocaine injection for dentistry. The mucoadhesive patch was prepared as three layers, backing layer (ethyl cellulose), drug matrix film layer by using HPMC E15, PEG 400 and propylene glycol at ratios of drug:HPMC E15: PEG400:propylene glycol 2:1:4:1.5 (lidocaine base), 2:1:4:1 (lidocaine HCl) and mucoadhesive layer (Carbopol 934P). Each patch contained 45 mg of active ingredient. The adhesive properties, morphology, physicochemical properties, in vitro release and penetration and stability of the preparations were evaluated and compared with the commercial product (Dentipatch®).

Comparision between lidocaine base, lidocaine HCl and Dentipatch® showed that the obtained patches were flexible to be used along the curvature of the oral cavity. Lidocaine base patch was translucent while lidocine HCl patches and Dentipatch® were transparent. Lidocaine base patch had no significant different mucoadhesive strength from Dentipatch® while lidocaine HCl patch was less mucoadhesive. The physicochemical characterization of patches showed that lidocaine base and Dentipatch® were in solid dispersion form while lidocaine HCl patches was in amorphous form. The release kinetic of the drug through and without dialysis membrane were fitted with first order model. The release rate through dialysis membrane was significantly slower than that without dialysis membrane. Lidocaine HCl patch was significantly released without dialysis membrane faster than lidocaine base patch and Dentipatch® (p<0.05) while the release from lidocaine base patch and Dentipatch® had no significant different (p>0.05). The obtained patches were not stable even within the self-prepared packaging therefor protection from moisture and high temperature had to considered.

Department : Manufacturing Pharmacy
Field of study : Industrial Pharmacy
Academic year : 2003

Student's signature... *Suchavadee Keongamaroon*
Advisor's signature... *Garnpimol C. Ritthidej*
Co-advisor signature.....

ACKNOWLEDGEMENTS

Many people have contributed in this study of which I sincerely appreciate their advice and thank for their cooperation. First, I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor, Associate Professor Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D., for her invaluable advice, guidance and encouragement. Her patience and kindness are also deeply appreciated.

I also wish express deep appreciation to all members of thesis committee for their suggestions and comments.

My grateful appreciation in expressed to the Government Pharmaceutical Organization for supplying lidocaine hydrochloride.

Thanks are also due to Chulalongkorn University and the Ministry of University Affairs for granting partial financial support to fulfill this study.

I wish to thank my friends, colleagues, staffs of the Department of Manufacturing Pharmacy and other person whose names have not been mentioned here for their assistance and encouragement.

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

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

	Page
ABSTRACT THAI	iv
ABSTRACT ENGLISH	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	viii
LIST OF FIGURES.....	xii
LIST OF ABBREVIATIONS.....	xv
CHAPTER	
I INTRODUCTION.....	1
II LITERATURES REVIEW.....	3
III EXPERIMENTAL.....	35
IV RESULTS AND DISCUSSION.....	52
V CONCLUSIONS.....	111
REFERENCES.....	113
APPENDICES.....	125
APPENDIX A.....	126
APPENDIX B.....	134
APPENDIX C.....	145
APPENDIX D.....	160
VITAE.....	171

LIST OF TABLES

Table		Page
1	Qualitative description of polymer and it's stress-strain characteristics.....	33
2	The formulations of lidocaine base mucoadhesive patches.....	38
3	The formulations of lidocaine HCl mucoadhesive patches.....	38
4	The formulations of backing using ethyl cellulose as polymer.....	39
5	The formulations of backing using ratio of the selected of backing and inorganic substance in 0.1-0.4 g per 100 ml of the selected backing solution.....	39
6	The stability study in accerated conditions guideline of the THAI FDA.....	51
7	Physical characteristics of lidocaine base mucoadhesive films.....	57
8	Physical characteristics of lidocaine HCl mucoadhesive films.....	58
9	The formulations of lidocaine base patches using HPMC as mucoadhesive polymers.....	59
10	The formulations of lidocaine base patches using HPMC as mucoadhesive polymers.....	60
11	Physical characteristic of lidocaine base mucoadhesive in the ratio of lidocaine base:HPMC:PEG400 at 2:1:0 to 4.....	63
12	Physical characteristic of lidocaine HCl mucoadhesive films in the ratio of lidocaine HCl:HPMC:PEG400 at 2:1: 0 to 4.....	63
13	Physical characteristic of lidocaine base mucoadhesive films in the ratio of lidocaine base:HPMC:PEG400:PG at 2:1:4:1 to 2 after kept in desiccator for 12 hours.....	64
14	Physical characteristic of lidocaine HCl mucoadhesive films using ratio of lidocaine HCl : HPMC : PEG400:PG at 2 : 1 : 4 : 1 to 2.0 after kept in desiccator for 12 hour.....	64
15	Physical characteristics of backing.....	66
16	Mucoadhesive of backing and free film of HPMC.....	68
17	Mucoadhesive of mucoadhesive layer.....	69

LIST OF TABLES (Continued)

Table		Page
18	The average thickness of the prepared lidocaine base mucoadhesive patches (n=3, each sample was measured at 5 locations).....	72
19	The average thickness of the prepared lidocaine HCl mucoadhesive films (n=3, each sample was measured at 5 locations).....	73
20	Tensile properties of lidocaine base mucoadhesive films (n=6).....	76
21	Tensile properties of lidocaine HCl mucoadhesive films (n=6).....	76
22	The mean of percent content of lidocaine in the prepared mucoadhesive films (n=10).....	77
23	Infrared spectral assignment for lidocaine base and lidocaine HCl powder.....	81
24	Mucoadhesive force of lidocaine mucoadhesive patches (n =10).....	96
25	The release kinetic models.....	97
26	The coefficients of determination and kinetic constants of lidocaine released through dialysis membrane.....	99
27	The coefficients of determination and kinetic constants of lidocaine released without dialysis membrane.....	99
28	The percent degradation of the lidocaine patches.....	105
b1	Percentage of analytical recovery of lidocaine base from the HPMC E15 films.....	138
b2	Percentage of analytical recovery of Lidocaine HCl from the HPMC E15 films.....	139
b3	Data within run precision.....	140
b4	Data between run precision.....	141
b5	Resolution values of lidocaine and methyl paraben.....	143
b6	The tailing factors of lidocaine and methyl paraben.....	144
c1	The thickness of prepared lidocaine mucoadhesive patches.....	145
c2	Mucoadhesive of backing and free film of HPMC E15.....	148
c3	Mucoadhesive of mucoadhesive layer.....	148
c4	Content uniformity of mucoadhesive films.....	148
c5	Tensile properties of lidocaine mucoadhesive patches.....	149

LIST OF TABLES (Continued)

x

c6	Percentage moisture sorption of lidocaine mucoadhesive patches film at various %RH after 1 day.....	152
c7	Percentage moisture sorption of lidocaine mucoadhesive patches film at various %RH after 3 days.....	153
c8	Percentage moisture sorption of lidocaine mucoadhesive patches film at various %RH after 5 days.....	153
c9	Percentage moisture sorption of lidocaine mucoadhesive patches film at various %RH after 7 days.....	153
c10	Percentage swelling of lidocaine mucoadhesive patches at various %RH after 1 days.....	154
c11	Percentage swelling of lidocaine mucoadhesive patches at various %RH after 3 days.....	154
c12	Percentage swelling of lidocaine mucoadhesive patches at various %RH after 5 days.....	154
c13	Percentage swelling of lidocaine mucoadhesive patches at various %RH after 7 days.....	155
c14	Detachment force of lidocaine mucoadhesive patches.....	155
c15	Release of lidocaine through dialysis membrane.....	156
c16	Release of lidocaine without dialysis membrane.....	157
c17	Content of lidocaine mucoadhesive patches in various conditions.....	158
d1	An example of ANOVA table of detachment force between backing and drug free films.....	160
d2	Multiple comparisons of the detachment force between backing and drug free films.....	161
d3	Multiple comparisons of the detachment force of mucoadhesive layer.....	162
d4	Multiple comparisons of the of detachment force of mucoadhesive patches.....	163
d5	Multiple comparisons of percent strain at auto break of mucoadhesive films.....	163

LIST OF TABLES (Continued)

xi

d6	Multiple comparisons of Young's modulus of mucoadhesive films...	165
d7	Multiple comparisons of tensile strength of mucoadhesive films.....	168



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

Figure		Page
1	Schematic diagram showing the main tissue components of the oral mucosa.....	5
2	The oral cavity showing the regions occupied by masticatory, lining, and specialized mucosa.	6
3	Schematic structure of mucin.....	15
4	The interaction between mucus layers and hydrogels.....	21
5	In-vitro adhesion apparatus.....	24
6	A modified surface tensiometer.....	24
7	Adhesive tablet.....	29
8	Proposed design of unidirectional patch.....	30
9	Stress-strain curve:(A) characteristic of polymer properties in stress-strain curves; (B) typical stress-strain curve.....	34
10	The measured positions of thickness of the films.....	40
11	Schematic diagram of the apparatus for the in vitro release and penetration studies.....	50
12	Diagram of packaging of the lidocaine patch.....	51
13	The structure of mucoadhesive patches.....	52
14	Physical appearance of lidocaine base films by using HPMC and HPC.....	54
15	Physical appearance of lidocaine HCl films by using HPMC and HPC.....	55
16	Physical appearance of lidocaine HCl films by using chitosan.....	56
17	SEM photomicrograph of aluminium hydroxide (x 5,000).....	70
18	SEM photomicrograph of calcium carbonate (x 5,000).....	70
19	SEM photomicrograph of dicalcium phosphate (x 1,000).....	71
20	Cross-section of lidocaine base patch (A) x 50; (B) x 100.....	78
21	Cross-section of lidocaine HCl patch (A) x 50; (B) x 100.....	79
22	Cross-section of Dentipatch [®] (A) x 50; (B) x 100.....	80

LIST OF FIGURES (Continued)

Figure		Page
23	FT-IR spectra of (A) lidocaine base powder; (B) lidocaine base patch; (C) HPMC powder; (D) cabopol powder; (E) ethyl cellulose powder.....	86
24	FT-IR spectra of (A) lidocaine HCl powder; (B) lidocaine HCl patch; (C) HPMC powder; (D) cabopol powder; (E) ethyl cellulose powder.....	87
25	X-ray diffractograms of (A) lidocaine base powder; (B) lidocaine base patch; (C) HPMC powder; (D) carbopol powder; (E) ethyl cellulose powder.....	88
26	X-ray diffractograms of (A) lidocaine HCl powder; (B) lidocaine HCl patch; (C) HPMC powder; (D) carbopol powder; (E) ethyl cellulose powder.....	89
27	X-ray diffractograms of (A) lidocaine base powder; (B) lidocaine base patch; (C) Dentipatch®.....	90
28	DSC thermograms of (A) lidocaine base powder; (B) lidocaine base patch; (C) HPMC powder; (D) carbopol powder; (E) ethyl cellulose powder.....	91
29	DSC thermograms of (A) lidocaine HCl powder; (B) lidocaine HCl patch; (C) HPMC powder; (D) carbopol powder; (E) ethyl cellulose powder.....	92
30	DSC thermograms of (A) lidocaine base powder; (B) lidocaine basepatch; (C) Dentipatch®.....	93
31	Percentage of moisture sorption of mucoadhesive patches.....	94
32	Percentage swelling of mucoadhesive patches.....	95
33	The release-time profile of lidocaine saturated solution through dialysis membrane.....	96
34	The release-time profile of lidocaine patches and Dentipatch® through dialysis membrane.....	100

LIST OF FIGURES (Continued)

Figure		Page
35	The release-time profile of lidocaine patches and Dentipatch [®] without dialysis membrane.....	102
36	The degradation profile of lidocaine patches at 0, 30, 60, 90 and 120 days (A) 25°C, 0%RH; (B) 25°C, 75%RH; (C) 45°C, 75%RH.....	104
37	X-ray diffractograms of lidocaine base patch kept in packaging (A) 25°C, 0%RH at 0 day ; (B) 25°C, 0%RH after 120 day; (C) 25°C, 75%RH after 120 day; (D) 45°C, 75%RH after 120 day.....	107
38	X-ray diffractograms of lidocaine HCl patch kept in packaging (A) 25°C, 0%RH at 0 day ; (B) 25°C, 0%RH after 120 day; (C) 25°C, 75%RH after 120 day; (D) 45°C, 75%RH after 120 day.....	108
39	X-ray diffractograms of Dentiatch [®] patch in kept in packaging (A) 25°C, 0%RH at 0 day; (B) 25°C, 0%RH after 120 day; (C) 25°C, 75%RH after 120 day; (D) 45°C, 75%RH after 120 day	109
40	X-ray diffractograms of the patches when expose about 12 hours to the air without packaging (A) lidocaine base powder; (B) lidocaine base patch before exposed to the air; (C) lidocaine base patch after exposed to the air; (D) Dentipatch [®] before exposed to the air; (E) Dentipatch [®] after exposed to the air; (F) lidocaine HCl powder; (G) lidocaine HCl patch before exposed to the air; (H) lidocaine HCl patch after exposed to the air.....	110
b1	HPLC chromatograms of standard solutions of lidocaine base.....	135
b2	HPLC chromatograms of standard solutions of lidocaine HCl.....	136
b3	HPLC chromatograms of other ingredients in formulations.....	137
b4	Standard curve of lidocaine base.....	142
b5	Standard curve of lidocaine HCl.....	142

LIST OF ABBREVIATION

θ	=	theta
$^{\circ}\text{C}$	=	degree celsius
ANOVA	=	analysis of variance
CS	=	chitosan
cm	=	centimeter (s)
cm^{-1}	=	per centimeter (s)
cm^2	=	squared centimeter (s)
DSC	=	differential scanning calorimetry
FT-IR	=	Fourier transform infrared spectrophotometry
g	=	gram (s)
h	=	hour (s)
HCl	=	hydrochloride
HPC	=	hydroxypropyl cellulose
HPLC	=	High performance liquid chromatography
HPMC	=	hydroxypropyl methlycellulose
mcg	=	microgram (s)
mg	=	milligram (s)
min	=	minute (s)
ml	=	milliliter (s)
mm	=	millimeter (s)
MPa	=	megapascal (s)
N	=	Newton (s)
ng	=	nanogram (s)
PEG	=	polyethylene glycol
PG	=	propylene glycol
R^2	=	coefficient of determination
RH	=	relative humidity
rpm	=	revolution per minute
SD	=	standard deviation
μl	=	microliter (s)

LIST OF ABBREVIATION (continued)

xvi

μv	=	microvolt
w/v	=	Weight by volume
w/w	=	Weight by weight



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย