การตั้งตำรับยารูปแบบแผ่นยึดติดเยื่อบุช่องปากของไมโคนาโซล

นางสาว พรเพ็ญ วีระวัฒกานนท์

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาเภสัชกรรม
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2537

ISBN 974-583-988-4

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I15648734

FORMULATION OF MICONAZOLE BUCCAL MUCOADHESIVE PATCH

Miss Pornpen Werawatganone

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

1994

ISBN 974- 583-988-4

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Thesis Title	Formulation of Miconazole Buccal Mucoadhesive Patch.
By	Miss Pornpen Werawatganone
Department	Pharmacy
Thesis Advisor	Associate Professor Suchada Prasertvithyakarn, M.Sc.in Pharm.
Thesis Co-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

Ubonthip Nimmanit ..... Chairman

(Associate Professor Ubonthip Nimmanit, Ph.D.)

Suchada Prasertvithyakarn ..... Thesis Advisor

(Associate Professor Suchada Prasertvithyakarn, M.Sc.in Pharm.)

Panida Vayumhasuwan ..... Thesis Co-Advisor

(Panida Vayumhasuwan, Ph.D.)

Kaisri Umprayn ..... Member

(Associate Professor Kaisri Umprayn, Ph.D.)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

พรเพ็ญ วีระวัฒกานนท์ : การตั้งตำรับยารูปแบบแผ่นยึดติดเยื่อบุช่องปากของไมโคนาโซล
(FORMULATION OF MICONAZOLE BUCCAL MUCOADHESIVE PATCH)
อ.ที่ปรึกษา : รศ.สุชาดา ประเสริฐวิทยาการ อ.ที่ปรึกษาร่วม : อ.ดร.พนิดา
วยัมหสุวรรณ, 131 หน้า, ISBN 974-583-988-4

การตั้งตำรับยาไมโคนาโซลในรูปแบบแผ่นยึดติดเยื่อบุช่องปาก เตรียมจากอนุพันธ์ของเซลลูโลส คือโซเดียมคาร์บอกซีเมธิลเซลลูโลส เอ็มวี โซเดียมคาร์บอกซีเมธิลเซลลูโลส เอชวี เมธิลเซลลูโลส 1500 เมธิลเซลลูโลส 4000 และไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลสและศึกษายาเตรียมที่มีคาร์โบพอล 934 ด้วย ตำรับที่เตรียมโดยใช้โซเดียมคาร์บอกซีเมธิลเซลลูโลส เอชวี มีแรงยึดติดสูงสุดรองลงมาคือตำรับที่เตรียมจากโพลิเมอร์ผสมระหว่างไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลสและคาร์โบพอล 934 การปลดปล่อยไมโคนาโซลจากแผ่นยึดติดมีอัตราต่ำที่สุดในตำรับที่ประกอบด้วยไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลสและคาร์โบพอล 934 การประเมินความคงตัวทำที่อุณหภูมิ40ซ ความชื้นสัมพัทธ์75 -100% นาน 3 เดือน ไมโคนาโซลในตำรับที่ประกอบด้วยโซเดียมคาร์บอกซีเมธิลเซลลูโลสทั้งที่ผสมและไม่ผสมกับคาร์โบพอล934 พบการเสื่อมสลายมากกว่าตำรับที่ใช้โพลิเมอร์อื่น ระยะเวลาที่แผ่นยึดติดสามารถติดอยู่บนเยื่อบุช่องปากของอาสาสมัครมีความเบี่ยงเบนระหว่างบุคคลสูงและไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ทั้งเฉพาะที่หรือทั่วร่างกายเกิดขึ้นในระหว่างการทดสอบหรือภายหลังการทดสอบ แผ่นยึดติดที่ประกอบด้วยไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลสร่วมกับคาร์โบพอล 934 มีระยะเวลาที่ตำรับคงอยู่ในช่องปากนานกว่าแผ่นยึดติดที่ประกอบด้วยโซเดียมคาร์บอกซีเมธิลเซลลูโลส เอชวี ซึ่งมีระยะเวลาที่แผ่นยึดติดอยู่บนเยื่อบุช่องปากสั้นที่สุด จึงสรุปได้ว่าการใช้โพลิเมอร์ผสมของไฮดรอกซีโพรพิลเมธิลเซลลูโลสและคาร์โบพอล 934 เป็นตำรับที่ดีในการเตรียมแผ่นยึดติดเยื่อบุช่องปากของไมโคนาโซลเพื่อให้มีฤทธิ์เนิ่นนาน

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่อนิสิต พรเพ็ญ วีระวัฒกานนท์
สาขาวิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา สุชาดา ประเสริฐวิทยาการ
ปีการศึกษา 2536 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม พนิดา วยัมหสุวรรณ

C575091 : MAJOR PHARMACY
KEY WORD: MICONAZOLE/ FORMULATION/ BUCCAL MUCOADHESIVE PATCH
PORNPEN WERAWATGANONE: FORMULATION OF MICONAZOLE BUCCAL MUCOADHESIVE PATCH. THESIS ADVISOR: ASSO. PROF. SUCHADA PRASERTVITHYAKARN, M.Sc. in PHARM., THESIS CO-ADVISOR: PANIDA VAYAMHASUWAN, Ph.D. 131 pp. ISBN 974-583-988-4

Formulations of miconazole buccal mucoadhesive patch were prepared from cellulose derivatives including sodium carboxymethylcellulose MV (SCMC MV), sodium carboxymethylcellulose HV(SCMC HV), methylcellulose 1500 (MC 1500), methylcellulose 4000(MC 4000) and hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). The inclusion of carbopol 934 to the preparations was also studied. The mucoadhesive patch containing SCMC HV showed the highest adhesive force followed by the combination of HPMC and carbopol 934. The lowest release rate was obtained from the mucoadhesive patch consisting of HPMC and carbopol 934. The chemical stability was evaluated at 40°C and 75-100% relative humidity for three months. Miconazole in the formulations containing SCMC, either with or without carbopol 934, degraded in a greater extent than in other formulations. The resident time of the patches on buccal mucosa of thirteen healthy volunteers exhibited a great individual variation. Neither local nor systemic adverse effect occurred during or after the test had been done. The resident time of the formulation consisting of SCMC HV of which the resident time was the shortest. Consequently, the combination of HPMC and carbopol 934 was found to be good for the prolonged action of miconazole buccal mucoadhesive patch.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่อนิสิต Pornpen Werawatganone

สาขาวิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา Suchada Prasertvithyakarn

ปีการศึกษา 2536 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม Panida Vayamhasuwan

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor, Associate Professor Suchada Prasertvithyakarn and my co-advisor Dr. Panida Vayumhasuwan for their supervision, guidance and encouragement. Their patience and kindness are also deeply appreciated.

I also wish to express deep appreciation to all members of the thesis committee and Associate Professor Pensri Thongnopnua for their suggestions and comments.

My grateful appreciation is expressed to Atlantic Pharmaceutical Co., Ltd. for the kind provision of modified-Franz diffusion cells and apparatus used in this study and Dr. Parkpoom Tengamnuay for supplying clotrimazole.

Thanks are also due to Chulalongkorn University for granting partial financial support to fulfill this study.

To the healthy volunteers for their kind participation in a part of the study and to my friends and all staff members of the Department of Pharmacy for their assistance and great encouragement.

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

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

PAGE

THAI ABSTRACT..... IV

ENGLISH ABSTRACT..... V

ACKNOWLEDGEMENTS..... VI

CONTENTS..... VII

LIST OF TABLES..... VIII

LIST OF FIGURES..... XI

LIST OF ABBREVIATIONS..... XIV

CHAPTER

I INTRODUCTION..... 1

II REVIEW OF LITERATURE..... 3

III EXPERIMENTAL..... 32

Materials..... 32

Equipments..... 33

Methods..... 34

IV RESULTS AND DISCUSSION..... 48

V CONCLUSION..... 80

REFERENCES..... 82

APPENDICES..... 90

VITAE..... 131

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

Table		Page
1	Composition of miconazole adhesive patch formulas using single polymers.....	35
2	Composition of miconazole adhesive patch formulas using combined polymers.....	36
3	Details of S1, S2 and S3 solutions.....	43
4	Details of miconazole standard solutions	44
5	Order of the miconazole mucoadhesive patches for each volunteer.....	47
6	Percentage adhesive forces of miconazole mucoadhesive patches prepared from various polymers.....	49
7	Aanalysis of variance of percentage adhesive forces of miconazole mucoadhesive patches containing various polymers.....	50

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Table Page

8 Comparison of percentage adhesive forces of miconazole mucoadhesive patches containing various polymers using Duncan's new multiple range test..... 51

9 Comparison of percentage adhesive forces of single polymer patches with combined polymer patches using student's t test..... 54

10 Correlation coefficients of plots of cumulative amount of drug release vs time and square root of time..... 62

11 Release rates of miconazole from mucoadhesive patches containing various polymers..... 63

12 Analysis of variance of drug release rates of miconazole mucoadhesive patches containing various polymers..... 64

13 Comparison of drug release rates of miconazole mucoadhesive patches containing various polymers using Duncan's new multiple range test..... 65

14 Percentage labelled amount of miconazole mucoadhesive patches before and after storage at 40 °C and 75-100% RH... 70

Table Page

15 Resident times on buccal mucosa of miconazole mucoadhesive patches..... 73

16 Analysis of variance of resident times on buccal mucosa of miconazole mucoadhesive patches containing various polymers..... 74

17 Comparison of resident times of miconazole mucoadhesive patches containing various polymers using Duncan's new multiple range test..... 75

18 Comments of subjects about miconazole mucoadhesive patches. 77

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

Figure		Page
1.	Schematic representations of the mucous.....	6
2.	Crosslinked structure of the intestinal mucous network.	6
3.	Chain interpenetration during bioadhesion of polymer A with the mucous B.	7
4.	Surface roughness of a soft tissue.....	8
5.	Bioadhesive device of insulin.....	12
6.	Bioadhesive device of lidocaine.....	13
7.	Bioadhesive device of triamcinolone.....	14
8.	Bioadhesive device of timolol.....	15
9.	Bioadhesive device of cetylpyridinium chloride.....	15

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Figure Page

10. Diagrammatic representation of Ishida et.al. (1983a) for determining bioadhesive tensile strength..... 18

11. Diagrammatic representation of Smart and Kellaway (1984) for determining bioadhesive tensile strength..... 19

12. Diagrammatic representation of Chitnis et.al. (1991) for determining bioadhesive tensile strength..... 20

13. Diagrammatic representation of Ishida et.al.(1981) for determining bioadhesive tensile strength..... 21

14. Diagrammatic representation of Leung and Robinson (1988) for determining bioadhesive tensile strength..... 22

15. Diagrammatic representation of Lejoyeux et.al. (1989) for determining bioadhesive tensile strength..... 23

16. Diagrammatic representation of Ch'ng et.al. (1985) for determining bioadhesive tensile strength.. 24

17. Absorption spectrum of 0.80 mg % miconazole/100 ml... 31

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Figure		Page
18.	Tension balance for determining bioadhesive tensile strength.	38
19.	Absorption spectrum of 0.20 mg % miconazole.....	41
20	Structure of bioadhesive polymers.....	55
21	High performance liquid chromatogrram of clotrimazole and miconazole at 214 nm.....	61

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF ABBREVIATIONS

^{o}C	=	degree celcius
ANOVA	=	analysis of variance
CV	=	coefficient of variation
cm	=	centimetre
cm^2	=	squared centimetre
CP 934	=	carbopol 934
df	=	degree of freedom
g	=	gram
h	=	hour
HPLC	=	high performance liquid chromatography
HPMC	=	hydroxypropylmethylcellulose
l	=	litre
LSR	=	least significant ranges
MC	=	methylcellulose
mcg	=	microgram
mcl	=	microlitre
mg	=	milligram
min	=	minute
ml	=	millilitre
mm	=	millimetre
MS	=	mean square

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

N	=	newton
ng	=	nanogram
nm	=	nanometre
r^2	=	coefficient of correlation
RH	=	relative humidity
rpm	=	revolutions per minute
SCMC MV	=	sodium carboxymethylcellulose medium viscosity
SCMC HV	=	sodium carboxymethylcellulose high viscosity
SD	=	standard deviation
SS	=	sum of square
VS	=	versus
w/w	=	weight by weight
$\bar{x}$	=	mean

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย