

การตั้งสูตรตำรับยาฉีดยาพรอกซิแคม โดยใช้ตัวทำละลายร่วม
และสารทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อน



นางสาว ชนิดา พงศ์สงวนสิน

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาเภสัชกรรม
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2536

ISBN 974-583-222-7

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

019457 117862684

**FORMULATION OF PIROXICAM INJECTION USING
COSOLVENTS AND COMPLEXING AGENT**



Miss Chanida Pongsanguansin

**A thesis Submitted in Partial Fulfilment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy**

Department of Pharmacy

Graduate School

Chulalongkorn University

1993

ISBN 974-583-222-7

Thesis Title Formulation of Piroxicam Injection Using
Cosolvents and Complexing Agent
By Miss Chanida Pongsanguansin
Department Pharmacy
Thesis Advisor Uthai Suvanakoot, Ph.D.



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

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

Thesis Committee

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

Uthai SuvanakootThesis Advisor
(Associate Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.)

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

Walapa TatongMember
(Walapa Tatong, Ph.D.)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

ชนิดา พงศ์สังวณลิน : การตั้งสูตรตำรับยาสกัดไพรอกซีแคม โดยใช้ตัวทำละลายร่วมและสาร
ทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อน อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร. อุทัย สุวรรณภูมิ, Ph.D.
153 หน้า ISBN 974-583-222-7

ศึกษาการตั้งสูตรตำรับยาสกัดไพรอกซีแคมโดยใช้ตัวทำละลายร่วมและสารทำให้เกิดสารประกอบ
เชิงซ้อน กระทำโดยทดลองหาการละลายของไพรอกซีแคมในตัวทำละลายร่วมต่าง ๆ เพื่อหาตัวทำ-
ละลายร่วมที่เหมาะสม แล้วใช้โคโคตินาไมด์เป็นสารทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับตัวยาร่วมกับระบบ
บัฟเฟอร์ช่วยเพิ่มการละลายของไพรอกซีแคม การทดลองนี้สามารถตั้งสูตรตำรับยาสกัดไพรอกซีแคมที่มี
ตัวยา 20 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรได้ โดยใช้ไพโรฟอสฟอรัสกลีเซอรอลร้อยละ 40 ในน้ำ, โคโคตินาไมด์ 250
มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และ ฮีเตรต-ฟอสเฟต บัฟเฟอร์ พี.เอช. ตั้งแต่ 7 ขึ้นไป จากนั้นนำตำรับยา
มาใส่สารปรุงแต่งเพิ่มเติมเพื่อให้สูตรตำรับมีความคงตัวดี ได้แก่ สารป้องกันการเกิดออกซิเดชัน
(โซเดียมซัลไฟต์ร้อยละ 0.15) และ/หรือสารต้านจุลินทรีย์ (เบนซิลแอลกอฮอล์ร้อยละ 2)

ตำรับยาสกัดไพรอกซีแคมทุกตำรับทั้งที่ใส่สารปรุงแต่งและไม่ใส่สารใด ๆ เลย นอกจาก
ไพรอกซีแคมจะถูกนำมาหาความคงตัวทั้งทางกายภาพและเคมี เปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบ ผล-
ปรากฏว่าตำรับยาสกัดที่มีความคงตัวดีที่สุด คือ ตำรับยาสกัดไพรอกซีแคมที่มีโซเดียมซัลไฟต์ และ เบนซิลแอล-
กอฮอล์รวมอยู่ด้วย และมีค่า พี.เอช. ของสารละลายเท่ากับ 7.5 คำนวณหาค่าเฮลฟีโลฟตามวิธีการของ
อาร์เรเนยส์ได้ 906 วัน ที่อุณหภูมิ 32 องศาเซลเซียส ในขณะที่เฮลฟีโลฟของผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบมีค่า
948 วัน และพบว่าค่าเฮลฟีโลฟของยาสกัดทั้ง 2 ตำรับนี้ ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
($p > 0.05$)



ภาควิชา เภสัชกรรม
สาขาวิชา เภสัชกรรม
ปีการศึกษา 2536

ลายมือชื่อนิสิต นิตา ทาพวงแก้ว
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา อ.ดร. สุพรรณภูมิ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

C375033 : MAJOR DEPARTMENT OF PHARMACY

KEY WORD: PIROXICAM INJECTION/COSOLVENTS/NICOTINAMIDE

CHANIDA PONGSANGUANSIN : FORMULATION OF PIROXICAM INJECTION USING COSOLVENTS AND COMPLEXING AGENT. THESIS ADVISOR : UTHAI SUVANAKOOT, Ph.D., 153 pp. ISBN 974-583-222-7

Formulation of piroxicam injections using cosolvent and complexing agent was studied by first determining the solubility of piroxicam in various cosolvents to search for the suitable system. Nicotinamide, a complexing agent, with certain amount including the appropriate buffer systems were then added into piroxicam solution in order to increase solubility of the drug. Result indicated that the injection with piroxicam concentration of 20 mg/ml could be formulated by using 40% v/v of propylene glycol in water, 250 mg/ml of nicotinamide and citrate-phosphate buffer pH 7. The injections were then added with anti-oxidant (sodium sulfite 0.15%) and/or antimicrobial agent (benzyl alcohol 2%) in order to maintain its stability.

All formulas of piroxicam injection with or without any added substances were subjects to physically and chemically stability study against an innovator's product. The most stable formulation was appeared to be that with sodium sulfite and benzyl alcohol. The pH of the system was 7.5. The shelf-life was calculated based on Arrhenius's equation and found to be 906 dyas at 32°C meanwhile that of an innovator's product was 948 days. These two values were not statistically significant difference ($p > 0.05$).



ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....

สาขาวิชา.....เภสัชกรรม.....

ปีการศึกษา.....2536.....

ลายมือชื่อนิสิต.....*Chanida Pongsanguansin*.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....*Uthai Suvanakoot*.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....*Uthai Suvanakoot*.....

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude to Dr. Uthai Suvanakoot, for his excellent supervisor and encouragement throughout this work.

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 an opportunity to study this programme.

My thanks are extended to my director, Miss Warang Bhunchuay, and all the staff members of the Narcotics Analysis Division, Medical Science Department for their assistance and great encouragement.

And I would like to give my thanks to Siam Pharmaceuticals Co.,Ltd for supplying me some chemicals ie., piroxicam raw material and working standard.

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.

Finally, I would like to express my thanks to my family, Mr.Pakorn, Mr.Wanchai, and my friends for their help and encouragement.

CONTENTS



	PAGE
ABSTRACT (Thai).....	IV
ABSTRACT (English).....	V
ACKNOWLEDGEMENTS.....	VI
CONTENTS.....	VII
LIST OF TABLES.....	VIII
LIST OF FIGURES.....	XII
LIST OF ABBREVIATIONS.....	XIV
CHAPTER.....	
I INTRODUCTION.....	1
II REVIEW OF LITERATURE.....	3
Piroxicam.....	3
Drug Solubilization Technique.....	8
Stability Study.....	14
III EXPERIMENTAL SECTION.....	26
Materials.....	26
Equipments.....	27
Methods.....	28
IV RESULTS AND DISCUSSION.....	36
V CONCLUSION.....	87
REFERENCES.....	88
APPENDICES.....	73
VITA.....	141

LIST OF TABLES

TABLE		PAGE
1	Comparison of drug solubilization techniques.....	9
2	Some parenteral products containing cosolvents.....	10
3	Cosolvents used in drug formulations.....	11
4	Some additives added in piroxicam solutions....	32
5	Calibration curve data of piroxicam in 0.01 M methanolic hydrochloric acid obtained from UV spectrophotometer.....	37
6	Calibration curve data of piroxicam in 0.01 M methanolic hydrochloric acid obtained from HPLC.....	40
7	Solubility of piroxicam in cosolvents of polyethylene glycol 400 and water.....	46
8	Solubility of piroxicam in cosolvents of propylene glycol and water.....	47
9	Solubility of piroxicam in cosolvents of dimethyl formamide and water.....	48

10	Solubility of piroxicam in cosolvents of N,N dimethylacetamide and water.....	49
11	Solubility of piroxicam in cosolvents of ethyl lactate and water.....	50
12	Solubility of piroxicam in nicotinamide solution.....	53
13	Solubility of piroxicam in nicotinamide and propylene glycol solution.....	56
14	Solubility of piroxicam in 250mg of nicotinamide and propylene glycol (40% v/v in water) and buffer solution.....	59
15	Percent labeled amount of the formulas.....	63
16	pH value at normal room temperature.....	65
17	Crystal formation at normal room temperature...	66
18	Crystal formation at refrigerated temperature..	68
19	The rate constants of piroxicam in injection formulation no. 1, 2, 3 and 4 at 65°C, 55°C, and 45°.....	70

20	The rate constants of piroxicam in injection formulation no.. 5, 6, 7, 8 and innovated product at 65°C, 55°C and 45°C.....	71
21	The rate constants of piroxicam in injection at room temperature (32°) caculated by Arrhenius method.....	72
22	The correlation coefficient obtained from the concentration vs time profiles (zero-order reaction) and ln (concentration) vs time profiles (first-order reaction) of formulation no..1, 2, 3, 4.....	74
23	The correlation coefficient obtained from the concentration vs time profiles (zero-order reaction) and ln (concentration) vs time profiles (first-order reaction) of formulation no..5, 6, 7, 8 and innovator's product.....	75
24	The variables of Arrheius equation of piroxicam formulation.....	76
25	Shelf-life at room temperature (32°) calculated from predicted rate constant.....	77
26-29	Statistical analysis of shelf-life from various formulations using one-way ANOVA.....	79-82

30	The Least Significant Difference (LSD) values of shelf-life of formulated piroxicam injections.....	83
31	The t-statistical value in comparison of shelf-life.....	85



LIST OF FIGURES

TABLE		PAGE
1	Relationship between partition coefficient (Δ) and solubility of piroxicam (\bullet) in various pH buffered solutions.....	4
2	Absorbance change rates as a function of pH....	7
3	The type A phase diagrams.....	13
4	The type B phase diagrams.....	15
5	Percent of drug remaining as a function of time for a zero-order reaction.....	17
6	Log (percent of drug remaining) as a function of time for a first-order reaction.....	20
7	Percent of drug remaining as a function of time for a first-order reaction.....	21
8	Schematic representation of how the energy of the system may change.....	24
9	Typical Arrhenius plot of log k against $1/T$, according to equation 14.....	25

10	A calibration curve of piroxicam from UV spectrophotometer.....	38
11	UV spectrum of piroxicam in cosolvent in the dilution of measurement with 0.01 M methanolic hydrochloric acid.....	39
12	A calibration curve of piroxicam from HPLC.....	41
13	A chromatogram of piroxicam and tenoxicam (internal standard).....	42
14	Solubility of piroxicam in cosolvent.....	44
15	Solubility of piroxicam in nicotinamide solution.....	52
16	Solubility of piroxicam in nicotinamide and propylene glycol.....	55
17	Solubility of piroxicam in 250 mg of nicotinamide, 40% of propylene glycol and buffer solution.....	58

LIST OF ABBREVIATIONS

°C	=	degree Celcius
cm	=	centimetre
conc.	=	concentration
C.V.	=	coefficient of variation
df	=	degree of freedom
eq.	=	equation
g	=	gram
HCl	=	hydrochloric acid
HPLC	=	high performance liquid chromatography
k_0	=	specific rate constant of zero-order reaction
k_1	=	specific rate constant of first-order reaction
M	=	Molar
mm	=	millimetre
nm	=	nanometre
No.	=	number
r	=	correlation coefficient
r^2	=	coefficient of determination
r.p.m.	=	revolutions per minute
S.D.	=	standard deviation
T	=	absolute temperature
ul	=	microlitre
UV	=	ultraviolet
vs	=	versus
v/v	=	volume by volume
w/v	=	weight by volume