

การศึกษาระบบนำส่งยาชนิดอินทรีย์
โดยควบคุมการปลดปล่อยด้วยเมมเบรน



นางนันทกาญจน์ สุวรรณปิฎกกุล

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรดุษฎีบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-1844-6

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

๕๒๑๒๗๓๔๕๖

STUDY OF TRANSDERMAL ZIDOVUDINE DELIVERY
SYSTEM, PERMEATION-CONTROLLED BY MEMBRANE

Mrs. Nantakan Suwanpidokkul



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Doctor of Philosophy in Pharmaceutics

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2002

ISBN 974-17-1844-6

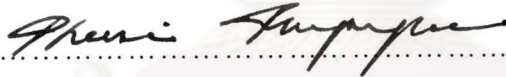
Thesis Title Study of Transdermal Zidovudine Delivery System,
Permeation-Controlled by Membrane
By Mrs. Nantakan Suwanpidokkul
Field of Study Pharmaceutics
Thesis Advisor Associate Professor Phensri Thongnopnua, Ph.D.
Thesis Co-advisor Associate Professor Kaisri Umprayn, Ph.D.


Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn
University in Partial fulfillment of the Requirements for the Doctor of Philosophy



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


THESIS COMMITTEE



..... Chairman
(Associate Professor Ganpimol C. Ritthidej, Ph.D.)


..... Thesis advisor
(Associate Professor Phensri Thongnopnua, Ph.D.)


..... Thesis co-advisor
(Associate Professor Kaisri Umprayn, Ph.D.)


..... Member
(Professor Narong Sarisuta, Ph.D.)


..... Member
(Assistant Professor Panida Vayumhasuwan, Ph.D.)


..... Member
(Nontima Vardhanabhuti, Ph.D.)

นันทกาญจน์ สุวรรณปิฎกกุล : การศึกษาระบบนำส่งยาซิดอวูดีนทางผิวหนังโดยควบคุมการปลดปล่อยด้วยเมมเบรน (STUDY OF TRANSDERMAL ZIDOVUDINE DELIVERY SYSTEM, PERMEATION-CONTROLLED BY MEMBRANE) อ. ที่ปรึกษา : รศ. ดร. เพ็ญศรี ทองนพเนื้อ, อ. ที่ปรึกษาร่วม : รศ. ดร. ไกรสิทธิ์ อัมพรายนี จำนวนหน้า 183 หน้า ISBN 974-17-1844-6.

การเตรียมซิดอวูดีนในรูปแบบการนำส่งยาทางผิวหนังซึ่งควบคุมการซึมผ่านผิวหนังด้วยเมมเบรนได้มีการศึกษาทดลอง ซึ่งซิดอวูดีนมีค่าคงที่การแตกตัว เท่ากับ 9.9 และค่าสัมประสิทธิ์การแบ่งส่วนระหว่าง ออกทานอล และ สารละลายขั้วโพสเฟออสเฟต พีเอช 7.4 เท่ากับ 0.02 การใช้สารละลายสองชนิดระหว่าง เอทานอลกับไอโซโพรพิล มัยลีสเตต เพื่อเป็นกระสายยาร่วมช่วยให้ซิดอวูดีนซึมผ่านผิวหนังหมูแรกเกิดแบบนอกร่างได้ดีที่สุด นอกจากนั้นการเติม 10 เปอร์เซ็นต์ ของ เอ็น เมทิล 2-ไพโรลิโดน ซึ่งเป็นสารส่งเสริมการซึมผ่านผิวหนัง ลงในตำรับตั้งต้นของซิดอวูดีน สามารถเพิ่มอัตราการซึมผ่านผิวหนังหมูแรกเกิดแบบนอกร่างของซิดอวูดีนได้มากขึ้นถึง 4 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนเติมสารส่งเสริมการซึมผ่านผิวหนัง การปลดปล่อยซิดอวูดีนผ่าน เมมเบรนชนิดไม่มีรู ซึ่งทำมาจาก 9 เปอร์เซ็นต์ เอทิลไวนิล อะซิเตท เป็นไปได้ยาก ในขณะที่การปลดปล่อยผ่านเมมเบรนชนิดมีรูขนาดเล็ก ซึ่งทำมาจาก โพลีเอททิลีน นั้น ซิดอวูดีนสามารถทะลุผ่านผิวหนังหมูแรกเกิดได้โดยมีอัตราเร็วของการซึมผ่านผิวหนัง มีค่าเท่ากับ 215.31 ไมโครกรัมต่อตารางเซนติเมตรต่อชั่วโมง ซึ่งมากกว่าอัตราการซึมผ่านที่คาดหมายไว้ ดังนั้นการตั้งสูตรตำรับซิดอวูดีนที่ประกอบด้วย เอทานอล และ ไอโซโพรพิล มัยลีสเตต เป็นกระสายยาร่วม ในสัดส่วน 30 ต่อ 70 โดยปริมาตร และมี 10 เปอร์เซ็นต์ ของ เอ็น เมทิล 2-ไพโรลิโดน เป็นสารส่งเสริมการซึมผ่านผิวหนัง จะสามารถส่งเสริมซึ่งกันและกันในการเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของซิดอวูดีน นั่นคือมีความเป็นไปได้ที่จะพัฒนาระบบนำส่งซิดอวูดีนทางผิวหนังในอนาคต

หลักสูตร
ปีการศึกษา

เลขชกรรม
2545

ลายมือชื่อนิติ.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

Shri Kappur
Kaigari Umpray

4176952233 :MAJOR PHARMACEUTICS

KEY WORD: ZIDOVUDINE TRANSDERMAL / AZT PERMEATION / AZT ACROSS NEWBORN PIG SKIN / AZT MEMBRANE CONTROLLED PERMEATION

MRS. NUNTAKAN SUWANPIDOKKUL : STUDY OF TRANSDERMAL ZIDOVUDINE DELIVERY SYSTEM, PERMEATION-CONTROLLED BY MEMBRANE. THESIS ADVISOR : ASSOC PROF. PHENSRI THONGNOPNUA, Ph.D., THESIS COADVISOR : ASSOC. PROF. KAISRI UMPRAYN, Ph.D., 183 pp. ISBN 974-17-1844-6.

Zidovudine (AZT) was prepared as transdermal delivery system that the permeation was controlled by membrane in this study. The dissociation constant (pK_a) and the partition coefficient between octanol and phosphate buffer pH 7.4 of AZT were determined to be 9.9 and 0.02, respectively. The combination of ethanol and isopropyl myristate (IPM) was proven to be the best binary vehicle for AZT permeation *in vitro*. The addition of 10% *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP) as an enhancers into AZT preformulation improve the permeation rate of AZT across newborn pig skin up to four times comparing to no enhancer added. AZT could hardly be released through nonporous membrane like 9% ethyl vinyl acetate but possible released if using polyethylene microporous membrane (PE) instead. The flux value of AZT across PE membrane through pig skin was 215.31 mcg/cm²/h which exceeded the proposed target flux. Therefore, the preformulated AZT containing ethanol and IPM in the volume ratio of 30 to 70 as binary vehicles and 10% NMP as an enhancers offer their mutual enhancement effects that would lead the feasible transdermal delivery of AZT. Hence, the future development of AZT transdermal delivery system would be possibly done.

Field of study Pharmaceutics
Academic year 2002

Student's signature.....
Advisor's signature.....
Co-advisor's signature.....

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my gratitude to my advisor, Associate Professor Dr. Phensri Thongnopnua, for her invaluable advice, guidance, encouragement and understanding throughout this project.

I also wish to thank my co-advisor, Associate Professor Dr. Kaisri Umprayn, for his guidance, suggestion and comments.

I would like to thank the thesis committee for their valuable scrutinizing and discussion.

Partial support for thesis work from Graduate School, Chulalongkorn University, would be acknowledged..

I am grateful to my friends and all staff members from the Departments of Pharmacy and Manufacturing Pharmacy for their help and encouragement.

Also I would like to gratefully acknowledge The Government Pharmaceutical Organization, Thailand for the financial and technical support.

Finally, I would like to acknowledge with gratitude and affection my parents, my husband, my son and daughter for their love, moral support, understanding and encouragement.

ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

	PAGE
ABSTRACT [THAI].....	iv
ABSTRACT [ENGLISH].....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	viii
LIST OF FIGURES.....	x
LIST OF ABBREVIATIONS.....	xiii
CHAPTER	
I INTRODUCTION.....	1
II LITERATURE REVIEW.....	4
III MATERIALS AND METHODS.....	33
IV RESULTS AND DISCUSSION.....	54
V CONCLUSIONS.....	119
REFERENCES.....	121
APPENDICES.....	135
VITA.....	183

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

TABLE	PAGE
1. Pharmacokinetics parameter of AZT.....	6
2. Reported AZT transdermal studies using chemical enhancers.....	12
3. Reported AZT transdermal studies using physical enhancers (iontophoresis).....	13
4. Enhancer in transdermal delivery systems.....	32
5. Buffer solution for pK _a determination of AZT.....	37
6. Solubility study of AZT in various solvent systems.....	41
7. Preformulation of AZT in various binary vehicles.....	43
8. Preformulated AZT for volume ratio selection ethanol and IPM.....	49
9. Preformulated AZT with ethanol and other hydrophobic vehicles.....	49
10. Preformulated AZT with three different enhancers	51
11. UV absorbance of AZT in buffer solution pH 5.0-11.5 at 267 nm	56
12. Determination of similarity factor	58
13. Apparent partition coefficients, K _{app} , of AZT	61
14. Solubility studies of AZT by non-equilibrium method at 30 ± 1°C (n=3).....	63
15. AZT solubility determined by equilibrium method.....	65
16. Permeation of 70% saturated AZT in binary vehicles across newborn pig skin.....	68
17. Permeation of saturated AZT in different volume ratios of ethanol/IPM across newborn pig skin.....	75
18. Permeation parameters of saturated AZT in ethanol/several hydrophobic (20/80) binary vehicles across newborn pig skin.....	83

LIST OF TABLES (CONT.)

TABLE	PAGE
19. Permeation parameters of saturated AZT in Ethanol/IPM (20/80) binary vehicles with and without NMP across newborn pig skin.....	89
20. Permeation parameters of saturated AZT in Ethanol/IPM (20/80) binary vehicles with and without oleic acid across newborn pig skin.....	92
21. Permeation parameters of saturated AZT in Ethanol/IPM (20/80) binary vehicles with and without lauric acid across newborn pig skin.....	100
22. Permeation parameters of saturated AZT in Ethanol /IPM (30/70) binary vehicles with and without NMP across newborn pig skin.....	102
23. Effect of controlling membrane on the release of AZT	110
24. Permeation parameters of AZT from F14 and F23 across microporous membranes adhered on newborn pig skin.....	114

ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

FIGURE	PAGE
1. Chemical structure of AZT.....	4
2. Diagram of drug delivered from transdermal device and permeated through skin.....	10
3. Franz diffusion cell.....	16
4. Permeation routes of drug molecule through stratum corneum	19
5. A typical permeation profile for a molecule diffusing across human skin	26
6. Cross-section views of transdermal delivery system	30
7. UV spectra of AZT 1×10^{-7} M in buffer at pH values between 5.0 to 11.5.....	55
8. AZT absorbance as a function of pH value for pK_a determination of AZT at 267 nm.....	57
9. $\log K_{app}$ of AZT versus number of carbon atom in alcoholic solvents (n=3, error bar = SD).....	62
10. Diagrammatic representation of the possible mechanism of PEG 400.....	70
11. Permeation profiles of AZT from F5, F6 and F7 across newborn pig skin at $37 \pm 1^\circ$ C.....	73
12. The relationship between the volume ratio (V/V) of ethanol in binary vehicles and (a) solubility, (b) lag time, (c) flux, (d) permeability coefficient of AZT saturated in different volume ratios of ethanol/ IPM across newborn pig skin.....	76

LIST OF FIGURES (CONT.)

FIGURE	PAGE
13. Correlation between concentration of AZT in F5-F7 and flux.....	78
14. Permeation profiles of AZT from F5, F8, F9, F10, F11 across newborn pig skin at $37 \pm 1^\circ\text{C}$	82
15. Chemical properties and molecular shape of various hydrophobic vehicles in this study.....	84
16. Permeation profiles of saturated AZT in ethanol/IPM (20/80) with 0%, 1%, 5%, 10% V/V of NMP (<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidone) across newborn pig skin at $37 \pm 1^\circ\text{C}$ (n=5, error bar = SE).	90
17. Permeation profiles of saturated AZT in ethanol/ IPM (20/80) with 0%, 1%, 5%, 10% V/V of oleic acid across newborn pig skin at $37 \pm 1^\circ\text{C}$ (n=5, error bar = SE).....	91
18. The propose mechanism of IPM and oleic acid in enhanced diffusivity.....	95
19. Permeation profiles of saturated AZT in ethanol/IPM (20/80) with 0%, 1%, 5%, 10% V/V of lauric acid across newborn pig skin at $37 \pm 1^\circ\text{C}$ (n=5, error bar = SE).....	97
20. Permeation profiles of saturated AZT in ethanol/IPM (30/70) with 0%, 1% 5%, 10% V/V of NMP across newborn pig skin at $37 \pm 1^\circ\text{C}$ (n=5).....	101

LIST OF FIGURES (CONT.)

FIGURE	PAGE
21. The relationship between the % V/V of NMP and (a) solubility, (b) lag time, (c) flux, (d) permeability coefficient of AZT saturated in ethanol/IPM (30/70) across newborn pig skin.....	105
22. Correlation between concentration of AZT in F6, F21-F23 and flux ...	106
23. The release profiles of AZT from F14 across microporous membrane and nonporous membrane at $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ (n=3, error bar = SE).....	109
24. The release profile of AZT from F14 across 9% ethyl vinyl acetate nonporous membrane	111
25. Permeation profiles of AZT from F14, at $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ (n=5, error bar = SE).....	113
26. Permeation profiles of AZT from F23 at $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ (n=5, error bar = SE).....	118

ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF ABBREVIATIONS

ϵ	:	dielectric constant
λ_{\max}	:	maximum absorption wavelength
$^{\circ}\text{C}$:	degree celcius
ADI	:	bis (2-ethylhexyl) adipate
ANOVA	:	analysis of variance.
AZT	:	Zidovudine
cm	:	centimetre
cm^2	:	square centimetre
eqn	:	equation
EVA	:	Ehtyl Vinyl Acetate copolymer nonporous membrane
DMSO	:	dimethyl sulfoxide
FIN	:	bis (2-ethylhexyl) adipate
HCl	:	Hydrochloric acid
HPLC	:	High Performance Liquid Chromatography
h	:	hour
IPA	:	isopropyl alcohol
IPM	:	isopropyl myristate
IPP	:	isopropyl palmitate
K	:	partition coefficient
K_a	:	dissociation constant
K_p	:	permeability coefficient
M	:	Molar
mcg	:	microgram
MCT	:	Medium Chain Triglyceride
mg	:	milligram
mcm	:	micrometre
ml	:	millilitre
NaOH	:	sodium hydroxide

nm	:	nanometre
NMP	:	<i>N</i> -methyl-2-pyrrolidone
PC	:	polycarbonate microporous membrane
PE	:	polyethylene microporous membrane
PEG 400	:	polyethylene glycol 400
r	:	correlation
R ²	:	coefficient of determination
SD	:	standard deviation
SE	:	standard error of the mean
TDS	:	transdermal delivery system
V/V	:	volume by volume
vs	:	versus



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย