การพัฒนาและการประเมินผลนอกกายของไดอะซีแพมไมโครอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำเป็นระบบนำส่งยาฉีด

นางสาว รัตนสุดา นิลนัครา

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชอุตสาหกรรม ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-0899-8

DEVEPLOPMENT AND IN VITRO EVALUATION OF DIAZEPAM OIL IN WATER MICROEMULSION AS PARENTERAL DRUG DELIVERY SYSTEM

Miss Rattanasuda Nilnakra

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy
Department of Manufacturing Pharmacy
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University
Academic Year 2002

ISBN 974-17-0899-8

Thesis Title	Development and in vitro evaluation of diazepam oil in water microemulsion as parenteral drug delivery system
By	Miss Rattanasuda Nilnakra
Field of Study	Industrial 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

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

Thesis Committee

..... Chairman
(Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

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

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

..... Member
(Warangkana Warisnoicharoen, Ph.D.)

รัตนสุดา นิลนัครา : การพัฒนาและการประเมินผลนอกกายของไดอะซีแพมไมโครอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำเป็นระบบนำส่งยาฉีด (DEVELOPMENT AND IN VITRO EVALUATION OF DIAZEPAM OIL IN WATER MICROEMULSION AS PARENTERAL DRUG DELIVERY SYSTEM) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร. กาญจน์พิมล ฤทธิเดช, 247 หน้า. ISBN 974-17-0899-8

ยาฉีดไมโครอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำได้เตรียมขึ้นเพื่อเพิ่มการละลาย และความคงตัวของยาไดอะซีแพม ไมโครอิมัลชันที่ศึกษาเตรียมโดยใช้น้ำมันถั่วเหลือง, ทวีน 20 หรือทวีน 80 เป็นสารลดแรงตึงผิว, กลีเซอรีน หรือโพรพีลีน กลัยคอล หรือโพลีเอทธิลีน กลัยคอล 400 เป็นสารลดแรงตึงผิวร่วม และน้ำสำหรับเตรียมยาฉีด จากการศึกษาพบว่าทวีน 80 สามารถเกิดไมโครอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำเมื่อใช้กลีเซอรีนและโพลีเอทธิลีน กลัยคอล 400 เป็นส่วนประกอบ กลีเซอรีนซึ่งใช้เป็นสารลดแรงตึงผิวร่วมสามารถทำให้เกิดไมโครอิมัลชันได้ดีกว่าโพลีเอทธิลีน กลัยคอล 400 ในขณะที่โพรพีลีน กลัยคอล ไม่สามารถทำให้เกิดไมโครอิมัลชันได้ ในซูโด-เทอนารีเฟสไดอะแกรมพบว่าพื้นที่ที่เกิดไมโครอิมัลชันเพิ่มขึ้นเมื่ออัตราส่วนของสารลดแรงตึงผิวและสารลดแรงตึงผิวร่วมเพิ่มขึ้น ผลการทดสอบโดยการเจือจาง และการย้อมสี พบว่าเป็นไมโครอิมัลชันเป็นชนิดน้ำมันในน้ำ ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยของไมโครอิมัลชันทั้งที่มียาไดอะซีแพมและไม่มียาอยู่ระหว่าง 50-100 นาโนเมตร ขนาดของไมโครอิมัลชันที่ไม่มียาไดอะซีแพมลดลง เมื่ออัตราส่วนของสารลดแรงตึงผิวและสารลดแรงตึงผิวร่วมเพิ่มขึ้น และขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางเฉลี่ยของไมโครอิมัลชันเพิ่มขึ้นภายหลังจากการทำไร้เชื้อโดยใช้หม้อนึ่งอัดไอ การละลายของยาไดอะซีแพมในไมโครอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำคือ 10 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งเพิ่มขึ้นประมาณ 200 เท่า เมื่อเทียบกับการละลายของไดอะซีแพมในน้ำ แต่อย่างไรก็ตามไมโครอิมัลชันที่ได้มีความหนืดสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมียาไดอะซีแพมอยู่ในตำรับ การปลดปล่อยยาจากไมโครอิมัลชันสามารถปลดปล่อยยาได้ยาวนานกว่า 48 ชั่วโมง ปริมาณยาที่ถูกปลดปล่อยจะเพิ่มขึ้นเมื่อความเข้มข้นของยาในไมโครอิมัลชันเพิ่มขึ้น แต่อย่างไรก็ตามรูปแบบการปลดปล่อยของยาไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ จลนศาสตร์การปลดปล่อยของยาเป็นแบบวิลบูลและคิวบ์รูท ภายหลังจากการทดสอบความคงตัวภายใต้สภาวะเร่ง พบว่าไมโครอิมัลชันมีความคงตัวทั้งทางกายภาพและเคมี

ภาควิชา .....เภสัชอุตสาหกรรม..... ลายมือชื่อนิสิต .....รัตนสุดา นิลนัครา.....

สาขาวิชา .....เภสัชอุตสาหกรรม..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา .....2545..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

437 66057 33: MAJOR MANUFACTURING PHARMACY
KEY WORD: O/W MICROEMULSION / LIPOPHILIC DRUG / PHYSICOCHEMICAL CHARACTERISTICS / *IN VITRO* DRUG RELEASE / ENHANCE SOLUBILITY / ENHANCE STABILITY

RATTANASUDA NILNAKRA: DEVELOPMENT AND IN VITRO EVALUATION OF DIAZEPAM OIL IN WATER MICROEMULSION AS PARENTERAL DRUG DELIVERY SYSTEM. THESIS ADVISOR: ASSOC. PROF. GARNPIMOL C. RITTHIDEJ, Ph.D. 247 pp. ISBN 974-17-0899-8

Parenteral o/w microemulsion was prepared to enhance the solubility and stability of diazepam. Soybean oil, tween 20/tween 80 as a surfactant, glycerin/propylene glycol/polyethylene glycol 400 as a cosurfactant and water for injection were used. The results indicated that tween 80 could form o/w microemulsions with glycerin and polyethylene glycol 400. Glycerin was a better cosurfactant than polyethylene glycol 400 while propylene glycol could not form microemulsion. The area of microemulsion in pseudo-ternary phase diagram increased with the increasing weight ratio of surfactant to cosurfactant. The results from dilution and dye solubility tests showed that the microemulsions were o/w type. The mean droplet diameters of microemulsion with and without diazepam were in between 50-100 nm. The size of microemulsion without diazepam decreased with the increasing ratio of surfactant to cosurfactant. And the mean droplet diameter increased after autoclaving. The solubility of diazepam in o/w microemulsions was found to be 10 mg/ml, which was about 200 fold increase compared with the solubility in water. However, the viscosity of microemulsions was high especially when loaded with diazepam. The drug diffusion from microemulsions was sustained more than 48 hours. The amount of drug diffusion increased when increasing the drug concentration in microemulsion. However, the diffusion patterns showed no significant difference ($p>0.05$) between formulations containing drug 5 mg/ml and 10 mg/ml. The drug diffusion kinetic was best fitted with Weibull model and cube root model. After accelerated stability testing, microemulsions still showed good physical and chemical stability.

Department ....Manufacturing Pharmacy... Student's signature .....
Field of study ....Industrial Pharmacy..... Advisor's signature .....
Academic year .....2002..... Co-advisor's signature .....

ACKNOWLEDGEMENTS

I could not succeed in my thesis without the support of my advisor, Associate Professor Dr. Garnpimol C. Ritthidej. I would like to express my sincere gratitude and deep appreciation to her for guidance, solving problems, invaluable advice, supervision and will power throughout.

I also wish to express deep appreciation to Associate Professor Dr. Poj Kulvanich, Dr. Narueporn Suthanthavibul, and Dr. Warangkana Warisnoicharoen for spending their valuable times to be my thesis committee and for their suggestions and comments.

The other special thanks go to Scientific and Technological Research Equipment Center, Chulalongkorn University for the use of Transmission Electron Microscopy (TEM). I also thank the Pharmaceutical science, Chulalongkorn University for the support of equipments and location throughout the time of my study.

Also, I would like to express my special thanks for colleague, all staff members of the Department of Manufacturing Pharmacy and to some persons who helped and encouraged me during my study and my thesis preparation.

Finally, I would like to express my infinite gratitude and great appreciation to my family for the love, caring, understanding, encouragement, and support throughout my study.

CONTENTS

LIST OF TABLES

Table **Page**

LIST OF TABLES (Cont.)

Table **Page**

LIST OF TABLES (Cont.)

Table **Page**

LIST OF TABLES (Cont.)

Table **Page**

LIST OF TABLES (Cont.)

Table **Page**

LIST OF TABLES (Cont.)

Table **Page**

LIST OF FIGURES

Figure **Page**

LIST OF FIGURES (Cont.)

Figure **Page**

LIST OF FIGURES (Cont.)

Figure **Page**

LIST OF FIGURES (Cont.)

Figure **Page**

LIST OF FIGURES (Cont.)

Figure **Page**

LIST OF FIGURES (Cont.)

Figure **Page**

LIST OF FIGURES (Cont.)

Figure **Page**

LIST OF FIGURES (Cont.)

Figure **Page**

LIST OF FIGURES (Cont.)

Figure **Page**

LIST OF FIGURES (Cont.)

Figure **Page**

LIST OF ABBREVIATIONS

°C	=	degree Celsius (centigrade)
%CV	=	percentage of coefficient of variation
CPP	=	the critical packing parameter
cps	=	centipoise
CTAB	=	hexedecyltrimethly ammonium bromide
D	=	diazepam
DDAB	=	didodecyl ammonium bromide
et al.	=	et alii (and others)
FFA	=	free fatty acids
g	=	gram (s)
G	=	glycerin
HLB	=	hydrophile lipophile balance
HPLC	=	high-performance liquid chromatography
hr	=	hour (s)
i.e.	=	id est (that is)
IPM	=	isopropyl myristate
IV	=	intravenous
LM	=	lipid microemulsion
log	=	logarithm
LTCs	=	long chain triglycerides
MBGs	=	microemulsion-based organogels
mg	=	milligram (s)
ml	=	milliliter (s)
mm	=	millimeter (s)
MTCs	=	medium chain triglycerides
nm	=	nanometer (s)
No.	=	number of sample
o/w	=	oil in water
P	=	polyethylene glycol 400

LIST OF ABBREVIATIONS (Cont.)

PG	=	propylene glycol
pH	=	the negative logarithm of the hydrogen ion concentration
pK_a	=	the negative logarithm of its acid dissociation constant
psi	=	pound (s) per square inch
R^2	=	coefficient of determination
RES	=	reticuloendothelial system
rpm	=	revolution (s) per minute
RT	=	retention time
O	=	soybean oil
SD	=	standard deviation
SEM	=	standard error of mean
SMEDDS	=	self-microemulsifying drug delivery system
T	=	tween 80
T20	=	tween 20
TEM	=	transmission electron microscopy
TPN	=	total parenteral nutrition
UV	=	ultraviolet
v/v	=	volume by volume
W	=	water for injection
w/o	=	water in oil
w/w	=	weight by weight
$\overline{X}$	=	mean value
µL	=	microliter (s)
µg	=	microgram (s)
µm	=	micrometer (s)
λ_{max}	=	wavelength of maximum absorption