การตั้งตำรับยาน้ำใสและเจลของอินโดเมทาซินที่ใช้ภายนอกให้มีความคงตัว

นางสาว ศรัณยา ธาราแสวง

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาเภสัชกรรม
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2535

ISBN 974-581-348-6

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

018703

FORMULATION OF STABILIZED TOPICAL INDOMETHACIN SOLUTION AND GEL

Miss Saranya Tharasawaeng

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Sciences in Pharmacy

Department of Pharmacy

Graduate School

Chulalongkorn University

1992

ISBN 974-581-348-6

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

ศรัณยา ธาราแสวง : การตั้งตำรับยาน้ำใสและเจลของอินโดเมทาซินที่ใช้ภายนอกให้มีความคงตัว, อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : อาจารย์ พนิดา วยัมหสุวรรณ, Ph.D. 141 PP.
ISBN 974-581-348-6

สูตรตำรับอินโดเมทาซินในรูปแบบยาน้ำใสที่ใช้ภายนอกที่ได้ตั้งตำรับขึ้น ประกอบด้วย แอลกอฮอล์ โพรไพลีน ไกลคอล, สารลดแรงตึงผิว และน้ำ สารลดแรงตึงผิวที่ใช้ได้แก่ โพลีซอเบท 80, พลูโรนิค เอฟ 127 และ พลูโรนิค เอฟ 68 เวลาที่ยาเหลืออยู่ 90% ของแต่ละตำรับ ได้คำนวณจากสมการของอารีเนียส และตำรับที่คงตัวดีที่สุด คือตำรับที่มี พลูโรนิค เอฟ 127 ตำรับนี้มีเวลาที่ยาเหลืออยู่ 90% เป็น 5.43 ปี ที่ 33 °ซ. แต่เมื่อคำนวณจากข้อมูลที่อุณหภูมิห้อง ตำรับนี้ไม่มีการสลายตัวทางเคมีเลย เมื่อดูจากค่าทางสถิติ

เอลเมทาซินเป็นอินโดเมทาซินในรูปแบบยาน้ำใสที่ใช้ภายนอก ที่มีขายในเมืองไทยเพียงชนิดเดียว เอลเมทาซินมีความคงตัวดีมาก คือไม่มีการสลายตัวทางเคมีเลยเมื่อดูจากค่าทางสถิติ

อินโดเมทาซินในรูปแบบเจลที่เตรียมขึ้นมามีหลายตำรับ ตำรับซึ่งมีความคงตัวทางกายภาพดีที่สุด คือ ตำรับที่ประกอบด้วย แอลกอฮอล์, โพรไพลีน ไกลคอล, คาร์โบพอล 940, พลูโรนิค เอฟ 127, โพลีซอเบท 80, โซเดียม ไฮดรอกไซด์ และน้ำ ตำรับนี้มีเวลาที่ยาเหลือ 90% เป็น 161 วัน จากข้อมูลที่อุณหภูมิห้อง

ภาควิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่อนิสิต ศรัณยา ธาราแสวง

สาขาวิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา พนิดา วยัมหสุวรรณ

ปีการศึกษา 2534 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

Thesis Title FORMULATION OF STABILIZED TOPICAL INDOMETHACIN SOLUTION AND GEL

By Miss Saranya Tharasawaeng

Department Pharmacy

Thesis Advisor Dr. Panida Vayumhasuwan

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

R. Dhumma-upakorn

..... Chairman

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

Sunibhond Pummang

..... Member

(Associate Professor Sunibhond Pummangura, Ph. D.)

Waraporn Suwakul

.....Member

(Associate Professor Waraporn Suwakul, M. Sc. in Pharm.)

Panida Vayumhasuwan

..... Member

(Mrs. Panida Vayumhasuwan, Ph. D.)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

C275098 : DEPARTMENT OF PHARMACY
KEY WORD : STABILITY/INDOMETHACIN

SARANYA THARASAWAENG : FORMULATION OF STABILIZED TOPICAL INDOMETHACIN SOLUTION AND GEL : THESIS ADVISOR, PANIDA VAYUMHASUWAN, Ph.D., 141 PP. ISBN 974-581-348-6

Each topical indomethacin solution formulated was composed of ethanol, propylene glycol, a surfactant and water. The surfactants studied were polysorbate 80, pluronic F127 and pluronic F68. Shelf lives of these formulations were estimated using Arrhenius equation. The most stable formulation was the one contained pluronic F127. It had a conservative predicted shelf life of 5.43 years at 33 °C. However, using the ambient temperature data, this formulation did not degrade chemically from the statistical point of view.

Elmetacin^{TM}, the only topical indomethacin solution available in the Thai market, was very stable. It did not degrade chemically from the statistical standpoint.

Topical indomethacin gels were prepared and the one contained ethanol, propylene glycol, carbopol 940, pluronic F127, polysorbate 80, sodium hydroxide solution and water was the most stable physically. This preparation had a shelf life of 161 days at ambient temperature.

ภาควิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่อนิสิต .....
สาขาวิชา เภสัชกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....
ปีการศึกษา 2534 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude to Dr. Panida Vayumhasuwan, my thesis advisor, for her helpful advice and encouragement throughout this study. 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 me with the opportunity to study this programme.

And I would like to give my thank to BASF, Ltd. for his providing me some chemicals, i.e., pluronic F68 and pluronic F127.

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 gratefully acknowledge the help and encouragement recieved from my mother, my father and my friends who there are too numerous to mention by name.

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 REVIEW OF LITERATURE	3
III EXPERIMENTAL	22
IV RESULTS AND DISCUSSION	29
V CONCLUSION	78
REFERENCES	80
APPENDIX	84
VITA	128

LIST OF TABLES

Table		Page
1.	Dose response of indomethacin ointments applied topically on carrageenan-induced oedema in rats	6
2.	The degradation rate of indomethacin in aqueous solutions at various pH values ...	17
3.	The effect of some surfactants on indomethacin stability	20
4.	Calibration curve data of indomethacin solutions	31
5.	Calibration curve data of indomethacin gels	32
6.	Solubilities of indomethacin in solvent mixtures	37
7.	Solubilities of indomethacin in solvent mixtures No. 3 including the surfactants ..	39
8.	Formulations of prepared topical indomethacin solutions	41
9.	The rate constants of the prepared topical indomethacin solutions at 70°C ...	43
10.	The rate constants of the prepared topical indomethacin solutions at 40°C, 50°C, 60°C and 70°C	47
11.	The correlation coefficient obtained	

from the concentration vs time profiles and the log (concentration) vs time profiles of formulation No. 1, 3, and 5 54

12. The variables of Arrhenius equation of prepared indomethacin solutions 58

13. The predicted shelf life at room temperature of formulation No. 1, 3, and 5 60

14. The rate constants and their t statistics of the prepared topical indomethacin solutions at ambient temperature 64

15. The comparison of rate constants actually obtained and the ones predicted 66

16. The rate constants and their t statistics of Elmetacin™ at various temperatures ... 70

17. The formulation of indomethacin gels 73

LIST OF FIGURES

Figure		Page
1.	Percent of drug remaininng as a function of time for a first-order reaction	9
2.	Log (percent of drug remaining) as a function of time for a first-order reaction	10
3.	Percent of drug remaining as a function of time for a zero-order reaction	12
4.	Schematic representation of how the energy of a system may change as a pair of reactant molecules A+B proceeds to products C+D	15
5.	A typical Arrhenius plot of log k against 1/T	16
6.	Pathway of indomethacin hydrolysis	18
7.	Plot showing overall first-order character of indomethacin degradation at various hydroxide-ion concentrations (M) ..	19
8.	The scans of indomethacin solution and its degraded product	30
9.	A calibration curve of indomethacin solutions	33
10.	A calibration curve of indomethacin gels ..	34

11. The concentration vs time plots of the prepared indomethacin solutions at 70°C ... 44
12. The semilog plots of concentration vs time of the prepared indomethacin solutions at 70°C 45
13. The concentration vs time plots of formulation No. 1 (containing polysorbate 80) at elevated temperatures 48
14. The semilog plots of concentration vs time of formulation No. 1 (containing polysorbate 80) at elevated temperatures .. 49
15. The concentration vs time plots of formulation No. 3 (containing pluronic F127) at elevated temperatures 50
16. The semilog plots of concentration vs time of formulation No. 3 (containing pluronic F127) at elevated temperatures ... 51
17. The concentration vs time plots of formulation No. 5 (containing pluronic F68) at elevated temperatures 52
18. The semilog plots of concentration vs time of formulation No. 5 (containing pluronic F68) at elevated temperatures 53
19. The Arrhenius plots of formulation No. 1, formulation No. 3, and formulation No. 5 obtained from zero-order kinetics 55
20. The Arrhenius plots of formulation No. 1,

formulation No. 3, and formulation No. 5 obtained from first-order kinetics 57

21. The concentration vs time plots of the prepared indomethacin solutions at ambient temperature (33°C) 62

22. The semilog plots of concentration vs time of the prepared indomethacin solutions at ambient temperature (33°C) 63

23. The concentration vs time plots of Elmetacin™ at elevated temperatures 67

24. The semilog plots of concentration vs time of Elmetacin™ at elevated temperatures ... 69

25. The concentration vs time plot of the prepared indomethacin gel at ambient temperature 75

26. The semilog plot of concentration vs time of the prepared indomethacin gel at ambient temperature 76

LIST OF ABBREVIATIONS

A = frequency factor

B = true slope

b = slope

conc. = concentration

C.V. = coefficient of variation

°C = degree centigrade

d.f. = degree of freedom

Ea = activation energy

g = gram

k_0 = specific rate constant of zero order kinetic

k_1 = specific rate constant of first order kinetic

mcg = microgram

R or r = correlation coefficient

R^2 or r^2 = coefficient of determination

S.D. = standard deviation

T = absolute temperature

temp = temperature

v/v = volume by volume

w/v = weight by volume

ρ = true correlation coefficient