

การตั้งสูตรตำรับคลินตามัยซินไฮโดรคลอไรด์เจล

นางสาว ปวีณา ว่องตระกูล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ.2537

ISBN 974-583-986-8

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1 1 8 7 3 4 3 2 7

FORMULATION OF CLINDAMYCIN HYDROCHLORIDE GEL

MISS PAVENA WONGTRAKUL

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy**

Department of Pharmacy

Graduate School

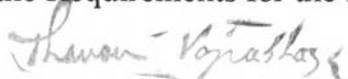
Chulalongkorn University

1994


ISBN 974-583-986-8


Thesis Title Formulation of Clindamycin Hydrochloride Gel.
By Miss Pavena Wongtrakul
Department Pharmacy
Thesis Advisor Associate Professor Waraporn Suwakul
Thesis Coadvisor Panida Vayumhasuwan, Ph.D.

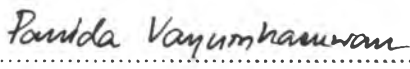
Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree.



.....Dean of Graduate school
(Professor Thavorn Vajrabhaya, Ph.D.)

Thesis Committee


.....Chairman
(Associate Professor Pranom Pothiyant, M.Sc. in Pharm.)


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


.....Thesis Coadvisor
(Panida Vayumhasuwan, Ph.D.)


.....Member
(Associate Professor Garmpimol C. Ritthidej, Ph.D.)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

ปรีญา ว่องตระกูล : การตั้งสูตรตำรับคลินดามัยซินไฮโดรคลอไรด์เจล
(Formulation of Clindamycin Hydrochloride Gel) อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์;
รศ. วราภรณ์ สุวกุล, อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม : อ. ดร. พนิดา วัยมธุวรรณ, 154 หน้า
ISBN 974-583-986-8

ในการตั้งสูตรตำรับคลินดามัยซินไฮโดรคลอไรด์เจลโดยใช้คาร์โบพอล 940 คาร์โบพอล 941 โพลอกซาเมอร์ 188 โพลอกซาเมอร์ 407 ไฮดรอกซีเอทิลเซลลูโลสและไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสเป็นสารก่อเจล พบว่าสารก่อเจลที่เหมาะสมคือโพลอกซาเมอร์ 407. ไฮดรอกซีเอทิลเซลลูโลสและไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสในความเข้มข้น 18. 2 และ 3 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักตามลำดับ ทุกสูตรตำรับมีความคงตัวทางกายภาพหลังจากผ่านสภาวะฟริสซ์-ทอว์ การศึกษาความคงตัวทางเคมีที่อุณหภูมิห้อง สภาวะโจเอล-เดวิส และสภาวะฟริสซ์-ทอว์ พบว่าทุกสูตรตำรับไม่มีการสลายตัวทางเคมีอย่างมีนัยสำคัญ

จากการพิจารณาค่าสัมประสิทธิ์การแพร่พบว่ายาพื้นโพลอกซาเมอร์ 407 ให้อัตราการปลดปล่อยตัวยาส่งที่สุด และไฮดรอกซีเอทิลเซลลูโลสให้อัตราการปลดปล่อยยาต่ำที่สุด การใช้สารละลายรีซิฟริงที่เป็นน้ำ (อะซิเทต บัฟเฟอร์) หรือไมโซน้ำ (คลอโรฟอร์ม) จะไม่มีผลต่อลำดับในการปลดปล่อยยา การใช้เมมเบรนที่เป็นไฮโดรฟิลิก(ดูราพอร์) ไฮโดรโฟบิก (ฟลูออโรพอร์) หรือไดอะไลซิส (ไนลอน 66) ก็ไม่มีผลต่อการปลดปล่อยยาเช่นกัน จึงสรุปได้ว่าเมมเบรนและสารละลายรีซิฟริงที่ศึกษาสามารถนำมาใช้ในการทดสอบเพื่อเปรียบเทียบการปลดปล่อยยาจากสูตรตำรับได้ถ้าการปลดปล่อยตัวยามาจากตำรับ (ไม่ใช่การซึมผ่านของยาผ่านเมมเบรน) เป็นอัตราจำกัด

ภาควิชา เกษษกรรม.....
สาขาวิชา เกษษกรรม.....
ปีการศึกษา 2536.....

ลายมือชื่อนิสิต ปรีญา ว่องตระกูล.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา วราภรณ์ สุวกุล.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม พนิดา วัยมธุวรรณ.....

C575076 : MAJOR PHARMACY
KEY WORD: FORMULATION/ CLINDAMYCIN/ GEL

PAVENA WONGTRAKUL : FORMULATION OF CLINDAMYCIN HYDROCHLORIDE GEL.
THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. WARAPORN SUWAKUL. THESIS COADVISOR :
PANIDA VAYUMHASUWAN, Ph.D. 154 pp. ISBN 974-583-986-8

In the formulation of clindamycin hydrochloride gel using carbopol 940, carbopol 941, poloxamer 188, poloxamer 407, hydroxyethyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose as gelling agents, the proper gelling agents were poloxamer 407, hydroxyethyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose in the concentration of 18, 2 and 3 percents by weight, respectively. All formulations were stable physically after passing Freeze-Thaw condition. The chemical stability study at ambient temperature, Joel-Davis condition and Freeze-Thaw condition showed that all formulations did not degrade significantly.

Considering the diffusion coefficient as the release parameter, poloxamer 407 yielded the highest release rate whereas hydroxyethyl cellulose yielded the lowest. Being an aqueous (acetate buffer) or nonaqueous (chloroform) system, the receiving solutions did not affect the rank order of drug release from different formulations. A hydrophilic (Durapore^(R)), a hydrophobic (Fluoropore^(R)) and a dialysis (Nylon 66) membranes also gave the same rank order of diffusion coefficients. In conclusion, any kinds of membranes and receiving solutions studied could be used for comparison of drug release if the release of drug from the preparations, not the diffusion through membrane, was the rate-limiting step.

ภาควิชา.....เภสัชกรรม
สาขาวิชา.....เภสัชกรรม
ปีการศึกษา.....2536

ลายมือชื่อนิสิต.....ปวดี วัยุมหาสุวรรณ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....อ.วรงค์ สุภา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....Panida Vayumhasuwan

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude to Associate Professor Waraporn Suwakul, my thesis advisor, for her helpful advice and encouragement throughout this study. I also wish to express my gratitude to Dr. Panida Vayumhasuwan, my thesis coadvisor for her invaluable suggestions, guidance and kindness.

My grateful appreciation is expressed to Atlantic Pharmaceutical Co., Ltd. for his kind provision of modified-Franz diffusion cells and apparatus.

And I would like to give my thanks to BASF, Co., Ltd. for generous provision of poloxamer 407 .

To the graduate school and the Department of Pharmacy, Chulalongkorn University for a teaching assistantship and partial support in form of research grant.

To all the staff members of the Department of Pharmacy for their assistance and kindnesses.

Finally, I would like to express my thanks to my parents, my cousin, Mr. Weera Ujathammaratana, and my friends for their assistance, understanding, moral and encouragement.

CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT.....	IV
ENGLISH ABSTRACT.....	V
ACKNOWLEDGEMENT.....	VI
CONTENTS.....	VII
LIST OF TABLES.....	VIII
LIST OF FIGURES.....	X
ABBREVIATIONS.....	XII
CHAPTER	
I INTRODUCTION.....	1
II REVIEW OF LITERATURE.....	3
III MATERIALS AND METHODS.....	19
IV RESULTS AND DISCUSSION.....	29
V CONCLUSIONS.....	63
REFERENCES.....	64
APPENDICES	
I COMPOSITION AND PREPARATION OF ACETATE BUFFER.....	73
II PREPARATION OF GEL BASES.....	74
III CHEMICAL STABILITY DATA OF CLINDAMYCIN HYDROCHLORIDE GEL.....	75
IV <i>IN VITRO</i> RELEASE DATA OF CLINDAMYCIN HYDROCHLORIDE GEL.....	93
V DETAILS OF SOME EXCIPIENTS.....	148
VI PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF SYNTHETIC MEMBRANES.....	152
VITA.....	154

LISTS OF TABLES

Table		Page
1.	Physical Appearances of Clindamycin Hydrochloride Gel Prepared from Poloxamer 407 in Various Concentrations.....	30
2.	Physical Appearances of Clindamycin Hydrochloride Gel Prepared from Hydroxyethyl Cellulose in Various Concentrations.....	31
3.	Physical Appearances of Clindamycin Hydrochloride Gel Prepared from Hydroxypropyl Methylcellulose in Various Concentrations.....	32
4.	The Formulations of 1% w/w Clindamycin Hydrochloride Gels.....	34
5.	Typical Standard Curve Data of Clindamycin Hydrochloride Concentration Using Linear Regression.....	39
6.	The pH Values of Clindamycin Hydrochloride Gel before and after Eight Freeze-Thaw Cycles	42
7.	The Viscosity Values (cps) of Clindamycin Hydrochloride Gel before and after Eight Freeze-Thaw Cycles.....	43
8.	Amount of Clindamycin Hydrochloride and Percent Labelled Amount (%LA) of Clindamycin Hydrochloride in Three Gel Bases.....	45
9.	The Rate Constants and Their t Statistics of the Prepared Clindamycin Hydrochloride Gel at Ambient Temperature.....	50

Table		Page
10.	The Rate Constants and Their t Statistics of the Prepared Clindamycin Hydrochloride Gel at Joel-Davis Condition (40°C, 80% RH).....	51
11.	Percent Remaining of Clindamycin Hydrochloride in the Gel Preparations after Passing Eight Freeze-Thaw Cycles.....	52
12.	The Coefficient of Determination (r^2) of the Plots of Amount Release versus Square Root of Time and versus Time using Acetate Buffer as a Receiving Medium.....	55
13.	The Coefficient of Determination (r^2) of the Plots of Amount Release versus Square Root of Time and versus Time using Chloroform as a Receiving Medium.....	56
14.	Diffusion Coefficient (D) Obtained in Acetate Buffer.....	57
15.	Diffusion Coefficient (D) Obtained in Chloroform.....	57
16.	Viscosities of The Clindamycin Hydrochloride Gel Preparations.....	59

LIST OF FIGURES

Figure		Page
1.	pH-Rate Profile for Degradation of Clindamycin at 70°C.....	6
2.	Schematic Diagram of Membrane Model.....	14
3.	Schematic Diagram of Modified Franz Diffusion Cell.....	26
4.	The HPLC Chromatogram of Clindamycin Hydrochloride using Phenylethyl Alcohol as an Internal Standard.....	35
5.	The HPLC Chromatogram of Clindamycin Hydrochloride in Poloxamer 407 Gel using Phenylethyl Alcohol as an Internal Standard.....	36
6.	The HPLC Chromatogram of Clindamycin Hydrochloride in Hydroxyethyl Cellulose using Phenylethyl Alcohol as an Internal Standard.....	37
7.	The HPLC Chromatogram of Clindamycin Hydrochloride in Hydroxypropyl Methylcellulose using Phenylethyl Alcohol as an Internal Standard.....	38
8.	A Calibration Curve of Clindamycin Hydrochloride Solution.....	40
9.	The Concentration-Time Profile of Clindamycin Hydrochloride Gels at Ambient Temperature.....	46
10.	The Concentration-Time Profile of Clindamycin Hydrochloride Gels at Joel-Davis Condition (40°C, 80% RH).....	47

Figure		Page
11.	The $\ln(\text{concentration})$ -Time Profile of Clindamycin Hydrochloride Gels at Ambient Temperature.....	48
12.	The $\ln(\text{concentration})$ -Time Profile of Clindamycin Hydrochloride Gels at Joel-Davis Condition (40°C, 80% RH).....	49

ABBREVIATIONS

°C	= degree celsius
cm	= centimetre
conc.	= concentration
cps	= centipoise
CV	= Coefficient of Variation
D	= Diffusion Coefficient
g	= gram
HEC	= Hydroxyethyl Cellulose
HPMC	= Hydroxypropyl Methylcellulose
k_1	= Specific Rate Constant of First Order Kinetic
k_0	= Specific Rate Constant of Zero Order Kinetic
kcal/mol	= kilocalories per mol
M	= molar
mcg	= microgram
mcl	= microlitre
mg	= milligram
min	= minute
ml	= millilitre
nm	= nanometre
PAR	= Peak Area Ratio
r^2	= coefficient of determination
RH	= Relative Humidity
rpm	= revolutions per minute
sec	= second
SD	= Standard Deviation
w/w	= weight by weight