

การพัฒนาระบบนำส่งยาทางผิวหนังของโคโคพิแนค ไดเอทิลกลามีน

นายเอกพล ถิ่นพงษา



สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาคตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2539

ISBN 974-635-945-2

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**DEVELOPMENT OF DICLOFENAC DIETHYLAMINE TRANSDERMAL  
DELIVERY SYSTEM**



**Mr. EKAPOL LIMPONGSA**

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

**Department of Manufacturing Pharmacy**

**Graduate School**

**Chulalongkorn University**

**Academic Year 1996**

**ISBN 974-635-945-2**

Thesis Title Development of Diclofenac Diethylamine Transdermal Delivery System

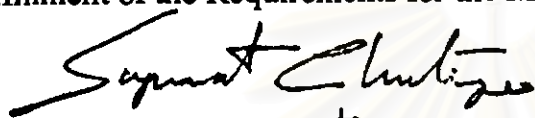
By Mr. Ekapol Limpongsa

Department Manufacturing Pharmacy

Thesis Advisor Associate Professor Kaisri Umprayn, 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 Supawat Chutivongse, M.D.)

Thesis Committee

*Wichein Thanindrataen* ..... Chairman  
(Assistant Professor Wichein Thanindrataen)

*Kaisri Umprayn* ..... Thesis Advisor  
(Associate Professor Kaisri Umprayn, Ph.D.)

*Withaya Janthasoot* ..... Member  
(Assistant Professor Withaya Janthasoot)

*Narueporn Nachientung* ..... Member  
(Narueporn Nachientung, Ph.D.)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

เอกพล ถิ่นพงษา : ระบบนำส่งยาทางผิวหนังชนิดควบคุม โดยเมมเบรนของไดโคลฟีแนค ไดเอทิลกลามีน (DEVELOPMENT OF DICLOFENAC DIETHYLAMINE TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEM)

อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร.ไกรสิทธิ์ อัมพรายน, 110 หน้า. ISBN 974-635-945-2

การพัฒนา ระบบนำส่งยาทางผิวหนังชนิดควบคุม โดยเมมเบรนของไดโคลฟีแนค ไดเอทิลกลามีน เพื่อเป็นยาออกฤทธิ์นาน จากการศึกษาผลของตัวทำละลายต่างๆ เช่น เบนซิล แอลกอฮอล์ เอ็น,เอ็น-ไดเมทิล อะเซตาไมด์ เอทิล แอลกอฮอล์ ไอโซโพรพิล แอลกอฮอล์ โพรพิลีน โกลคอลล และพอลิเอทิลีน โกลคอลล ต่อความคงตัวของยา พบว่า โพรพิลีน โกลคอลล ให้ความคงตัวและมีความเหมาะสมสูงกว่าตัวทำละลายอื่นๆ ในการวิจัยผลของค่าพีเอชของสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ต่อความคงตัวของยาพบว่า ที่พีเอช 7 มีความคงตัวสูงกว่าพีเอชอื่นๆ ในการวิจัยผลของพอลิเมอร์ชนิดต่างๆ เช่น โพลอกซาเมอร์ เอฟ-127 ไฮดรอกซีโพรพิล เมทิลเซลลูโลส โซเดียม คาร์บอกซีเมทิลเซลลูโลส และ โซเดียม อัลจินิกต ต่อความคงตัวของยา เห็นชัดว่ายา มีความคงตัวในโพลอกซาเมอร์ เอฟ-127 และไฮดรอกซีโพรพิล เมทิลเซลลูโลส สูงกว่าพอลิเมอร์อื่นๆ นำสูตรตำรับ ที่มีโพรพิลีน โกลคอลล และฟอสเฟตบัฟเฟอร์พีเอช 7 มาประเมินการปลดปล่อยตัวยาในหลอดทดลองผ่าน พอลิเอทิลีน พิล์ม ที่มีรูพรุน โดยใช้ดิฟฟิวชันเซลล์ดัดแปลงจากของ Keshary-Chien พบว่า ในพอลิเมอร์ทุกชนิดเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของยาจะเพิ่มอัตราการปลดปล่อย ขณะที่ความเข้มข้นของความเข้มข้นของสารก่อกวนกับอัตราการปลดปล่อยเป็นตรงกันข้าม นำสูตรตำรับซึ่งมีอัตราการปลดปล่อยเท่าเทียมกับโวลทาเรน อิมัลเจต บรรจุแผ่นแปะ (VEP) มาศึกษาการซึมผ่านผิวหนังในหลอดทดลองโดยใช้หนังงูออกคราบสายพันธุ์ *Elaphe obsoleta* พบว่า ให้จุดนพลศาสตร์การปลดปล่อยลำดับศูนย์ สูตรตำรับของแผ่นแปะไดโคลฟีแนค ไดเอทิลกลามีนที่มีโพลอกซาเมอร์ เอฟ-127 ความเข้มข้นร้อยละ 10 และให้อัตราการซึมผ่านผิวหนังเท่ากับ VEP เหมาะสมที่นำมาศึกษาต่อในสัตว์ทดลองโดยใช้คาราจีแนนกระตุ้นให้อู้งทำหนูพันธุ์วิสตาร์บวม เปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ที่ใช้ทางผิวหนังในท้องตลาด โวลทาเรน อิมัลเจต ผลแสดงว่า มีการปลดปล่อยของยาจากแผ่นแปะเข้าสู่หนังบริเวณหลังของหนู และให้ผลการด้านการอักเสบสูงกว่าเจลในท้องตลาดนานถึง 12 ชั่วโมง สรุปว่า สามารถพัฒนา ระบบนำส่งยาไดโคลฟีแนค ไดเอทิลกลามีน ทางผิวหนังชนิดควบคุมโดยเมมเบรน โดยใช้โพลอกซาเมอร์ เอฟ-127 ร้อยละ 10 เป็นสารก่อกวน และโพรพิลีน โกลคอลล ร้อยละ 14 เป็นตัวทำละลายร่วม

ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม

ภาควิชา.....

เภสัชอุตสาหกรรม

สาขาวิชา.....

2539

ปีการศึกษา.....

ลายมือชื่อนิสิต.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

#C775206 : MAJOR MANUFACTURING PHARMACY  
KEY WORD: DICLOFENAC DIETHYLAMINE/ TRANSDERMAL PATCH/ IN-VITRO/  
IN-VIVO

EKAPOL LIMPONGSA : DEVELOPMENT OF DICLOFENAC  
DIETHYLAMINE TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEM. THESIS  
ADVISOR : ASSO. PROF. KAISRI UMPRAYN, Ph.D. 110 pp. ISBN  
974-635-945-2.

A membrane-controlled transdermal drug delivery system was developed for sustained-release of diclofenac diethylamine. The effect of various solvents such as benzyl alcohol, N.N-dimethyl acetamide, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, propylene glycol, and polyethylene glycol 400 on drug stability were studied. propylene glycol exhibited higher stability and suitability than other solvents. The effect of pH values of phosphate buffer solutions on drug stability were investigated, it was found that at pH value of 7 showed higher stability than others. The effect of various polymers, such as poloxamer F-127, hydroxypropyl methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, and sodium alginate, on drug stability were, also, investigated. It was revealed that the drug stability in poloxamer F-127 and hydroxypropyl methylcellulose were higher than others. The formulations contained propylene glycol and pH 7 phosphate buffer were assessed by the *in-vitro* release of drug through microporous polyethylene film using modified Keshary-Chien diffusion cell. It was found that increasing drug concentration will increase the release rate, while the correlation of the gelling agent concentrations and the release rate is the opposite for all polymers. The formulations which produced equivalent release rate to Voltaren® emulgel fill in patch (VEP) were studied for the *in-vitro* skin permeation, using shed snake skin (*Elaphe obsoleta*). They showed the zero order kinetics. Formulations of diclofenac diethylamine patch which contained 10% poloxamer F-127 and produced equal permeation rate to VEP was suitable to employ in *in-vivo* study using carrageenan-induced paw edema in Wistar rat, compared with topical administration commercially available of Voltaren® emulgel. It was indicated that the drug can be released from the patch into the rat dorsal skin and found to be more effective than the marketed gel for upto 12 hours. It can be summarize that a membrane-controlled type transdermal diclofenac diethylamine delivery system could be developed using 10% poloxamer F-127 as a gelling agent and 14% propylene glycol as a co-solvent.

ภาควิชา..... เกษตรอุตสาหกรรม  
สาขาวิชา..... เกษตรอุตสาหกรรม  
2539  
ปีการศึกษา.....

ลายมือชื่อนิสิต..... [ลายมือชื่อนิสิต]  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... [ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา]  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....



## ACKNOWLEDGMENTS

I would like to express my deepest appreciation and grateful thanks to my advisor, Associate Professor Kaisri Umprayn, Ph.D., for his helpful advices, attention, and encouragement throughout this study. His patience, kindness and understanding are deeply appreciated.

To Assistant Professor Withaya Janthasoot, department of pharmacology, for his helpful advice, valuable guidance, and encouragement throughout this study.

I am indebted to Graduate School, Chulalongkorn University, for granting partially financial support to fulfill this study.

I wish to express my appreciation to every members of the thesis committee for their valuable suggestions.

My appreciation is extended to Pata departmentstore's zoo for its kindly supporting for shed snake skin of *Elaphe obsoleta* (Black rat snake) used throughout this study.

The special acknowledgment is given to all staffs and my friends in the Department of Manufacturing Pharmacy for their kind assistance and encouragement.

Finally, I would like to express my infinite thanks and deepest gratitude to my parents and my sisters for their endless love, care, understanding, and encouragement.

## CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT.....	i
ENGLISH ABSTRACT.....	ii
ACKNOWLEDGEMENTS.....	iii
LIST OF TABLES.....	iv
LIST OF FIGURES.....	vii
ABBREVIATIONS.....	xi
CHAPTER	
I. INTRODUCTION.....	1
II. MATERIALS AND METHODS.....	33
III. RESULTS.....	52
IV. DISCUSSION AND CONCLUSION.....	81
REFERENCES.....	89
APPENDICES.....	97
VITAE.....	110

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## LIST OF TABLES

Table	Page
1 Comparison of thickness, lipid content, and water evaporation rate between human stratum corneum and shed snake skin. ....	21
2 Absorbance of diclofenac diethylamine (DD) in different solvents at 282 nm (for EtOH, IPA, and PEG 400); at 306 nm (for BZA); and at 264 nm (for DMA). ....	37
3 Formulas of diclofenac diethylamine-TDS in propylene glycol and various gelling agents. ....	45
4 Solubility of diclofenac diethylamine at $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ . ....	53
5 Percentage recover of diclofenac diethylamine in various gelling agents after keeping at $45\pm 2^{\circ}\text{C}$ for 4 months analyzed by HPLC method (n=3). ....	58
6 Average cumulative release and permeation of diclofenac diethylamine per surface area ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) from Voltaren <sup>®</sup> emulgel (VE) via skin as compared to Voltaren <sup>®</sup> emulgel patch (VE patch) via skin, (n=6). ....	60
7 The average cumulative amount of diclofenac diethylamine release per surface area ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) from diclofenac diethylamine-TDS in propylene glycol, (n=3). ....	64
8 The average cumulative amount of diclofenac diethylamine release per surface area ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) from diclofenac diethylamine-TDS in poloxamer F-127, (n=3). ....	65
9 The average cumulative amount of diclofenac diethylamine release per surface area ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) from diclofenac diethylamine-TDS in hydroxypropyl methylcellulose, (n=3). ....	66



## Table (more)

Page

10	The average cumulative amount of diclofenac diethylamine release per surface area ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) from diclofenac diethylamine-TDS in sodium carboxymethylcellulose, (n=3). .....	67
11	The average cumulative amount of diclofenac diethylamine release per surface area ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) from diclofenac diethylamine-TDS in sodium alginate, (n=3). .....	68
12	The average cumulative amount of diclofenac diethylamine skin permeation per surface area ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) from diclofenac diethylamine-TDS in poloxamer F-127, (n=6). .....	75
13	The average cumulative amount of diclofenac diethylamine skin permeation per surface area ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) from diclofenac diethylamine-TDS in hydroxypropyl methylcellulose, (n=6). .....	76
14	Anti-inflammatory activity of Voltaren <sup>®</sup> emulgel and diclofenac diethylamine-TDS on carrageenan-induced paw edema in rats, (n=6)..	80
15	Ratio between peak area of internal standard and diclofenac diethylamine with HPLC method. ....	100
16	Cumulative release of diclofenac diethylamine per surface area ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) from Voltaren <sup>®</sup> emulgel patch. ....	100
17	Cumulative skin permeation of diclofenac diethylamine per surface area ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) from Voltaren <sup>®</sup> emulgel patch. ....	101
18	Cumulative skin permeation of diclofenac diethylamine per surface area ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) from Voltaren <sup>®</sup> emulgel. ....	101
19	Cumulative release of diclofenac diethylamine per surface area ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) from diclofenac diethylamine-TDS in propylene glycol and various gelling agents. ....	102

Table (more)	Page
20 Cumulative skin permeation of diclofenac diethylamine per surface area ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) from diclofenac diethylamine-TDS in poloxamer F-127.....	106
21 Cumulative skin permeation of diclofenac diethylamine per surface area ( $\text{mg}/\text{cm}^2$ ) from diclofenac diethylamine-TDS in hydroxypropyl methylcellulose. ....	107
22 Paw edema volume (ml) after applied with Voltaren <sup>®</sup> emulgel and formulated patch for 3 and 12 hours induced by carrageenan in Wistar rat. ....	108

## LIST OF FIGURES

Figure	Page
1	The cross-sectional view of several TDDs : (a) PSA matrix device; (b) membrane-moderated TDDs; (c) adhesive-controlled TDDs; (d) microreservoir-type TDDs; (e) matrix dispersion-type TDDs. .... 9
2	Diagrammatic illustration and comparison of Franz and Keshary-Chien diffusion cells. ....16
3	Schematic illustration of Valia-Chien horizontal diffusion cell. ....17
4	Schematic illustration of patch cell assembly. ....18
5	Chemical structure of diclofenac diethylamine. ....23
6	Structure formula of poloxamer. ....29
7	Chemical structure of HPMC. ....30
8	Chemical structure of SCMC. ....31
9	High performance liquid chromatography of diclofenac diethylamine and propylparaben (internal standard) at 282 nm [1; diclofenac diethylamine (A) 10 µg/ml (B) 30 µg/ml 2; propylparaben (A) and (B) 30 µg/ml]. ....39
10	Calibration curve of diclofenac diethylamine-internal standard peak area ration as a function of diclofenac diethylamine concentration range of 2-10 mcg/ml. ....40
11	Calibration curve of diclofenac diethylamine-internal standard peak area ration as a function of diclofenac diethylamine concentration range of 10-50 mcg/ml. ....40
12	Schematic illustration of the modified diffusion cell used in this study..42

Figure (continue).	Page
13 Cross sectional view of a membrane-moderated transdermal drug delivery system, used in this study. ....	48
14 Color change of 1.16 %w/w diclofenac diethylamine in various solvents after storage at $45\pm 2^{\circ}\text{C}$ for 1 month. ....	54
15 Color change of 1.16 %w/w diclofenac diethylamine in buffer solutions at pH values of 7-10 after storage at $45\pm 2^{\circ}\text{C}$ for 1 month...	54
16 Color change of 1.16 %w/w diclofenac diethylamine in various gelling agents after storage at $45\pm 2^{\circ}\text{C}$ for 1 month. ....	56
17 Color change of 1.16 %w/w diclofenac diethylamine in various gelling agents after storage at $45\pm 2^{\circ}\text{C}$ for 2 months. ....	56
18 Color change of 1.16 %w/w diclofenac diethylamine in various gelling agents after storage at $45\pm 2^{\circ}\text{C}$ for 3 months. ....	57
19 Color change of 1.16 %w/w diclofenac diethylamine in various gelling agents after storage at $45\pm 2^{\circ}\text{C}$ for 4 months. ....	57
20 Average release-time profile of Voltaren <sup>®</sup> emulgel patch, (n=6). ....	61
21 Zero order plot of permeation-time profile of Voltaren <sup>®</sup> emulgel in patch via skin, (n=6). ....	61
22 Zero order plot of permeation-time profile of Voltaren <sup>®</sup> emulgel via snake skin, (n=6). ....	62
23 Effect of drug concentrations on average release-time profiles of diclofenac diethylamine-TDS (Formulas #1-3), (n=3). ....	69
24 Effect of drug concentrations on average release-time profiles of diclofenac diethylamine-TDS (Formulas #4,5,7), (n=3). ....	69
25 Effect of poloxamer F-127 concentrations on average release-time profiles of diclofenac diethylamine-TDS (Formulas #6-8), (n=3). ....	70

Figure (continue).	Page
26 Effect of drug concentrations on average release-time profiles of diclofenac diethylamine-TDS (Formulas #9,10,12), (n=3). ....	70
27 Effect of hydroxypropyl methylcellulose concentrations on average release-time profiles of diclofenac diethylamine-TDS (Formulas #11-13), (n=3). ....	71
28 Effect of drug concentrations on average release-time profiles of diclofenac diethylamine-TDS (Formulas #14,15,17), (n=3). ....	71
29 Effect of sodium carboxymethylcellulose concentrations on average release-time profiles of diclofenac diethylamine-TDS (Formulas #16-18), (n=3). ....	72
30 Effect of drug concentrations on average release-time profiles of diclofenac diethylamine-TDS (Formulas #19-21), (n=3). ....	72
31 Effect of sodium alginate concentrations on average release-time profiles of diclofenac diethylamine-TDS (Formulas #21-23), (n=3). ..	73
32 Zero order plot of skin permeation-time profiles of Formulas #6-8 compared to Voltaren <sup>®</sup> emulgel in patch, (n=6). ....	77
33 First order plot of logarithm of drug remaining-time profiles of Formulas #6-8 compared to Voltaren <sup>®</sup> emulgel in patch, (n=6). ....	77
34 Higuchi plot of skin permeation-square root of time profiles of Formulas #6-8 compared to Voltaren <sup>®</sup> emulgel in patch, (n=6). ....	78
35 Zero order plot of skin permeation-time profiles of Formulas #11-13 compared to Voltaren <sup>®</sup> emulgel in patch, (n=6). ....	78
36 First order plot of logarithm of drug remaining-time profiles of Formulas #11-13 compared to Voltaren <sup>®</sup> emulgel in patch, (n=6). ....	79
37 Higuchi plot of skin permeation-square root of time profiles of Formulas #11-13 compared to Voltaren <sup>®</sup> emulgel in patch, (n=6). ....	79

Figure (continue).	Page
38 Schematic diagram of the rate determining barrier. ....	85
39 Calibration curve of diclofenac diethylamine in ethyl alcohol. ....	97
40 Calibration curve of diclofenac diethylamine in isopropyl alcohol. ....	97
41 Calibration curve of diclofenac diethylamine in propylene glycol. ....	98
42 Calibration curve of diclofenac diethylamine in polyethylene glycol. ....	98
43 Calibration curve of diclofenac diethylamine in benzyl alcohol. ....	99
44 Calibration curve of diclofenac diethylamine in N,N-dimethyl acetamide. ....	99

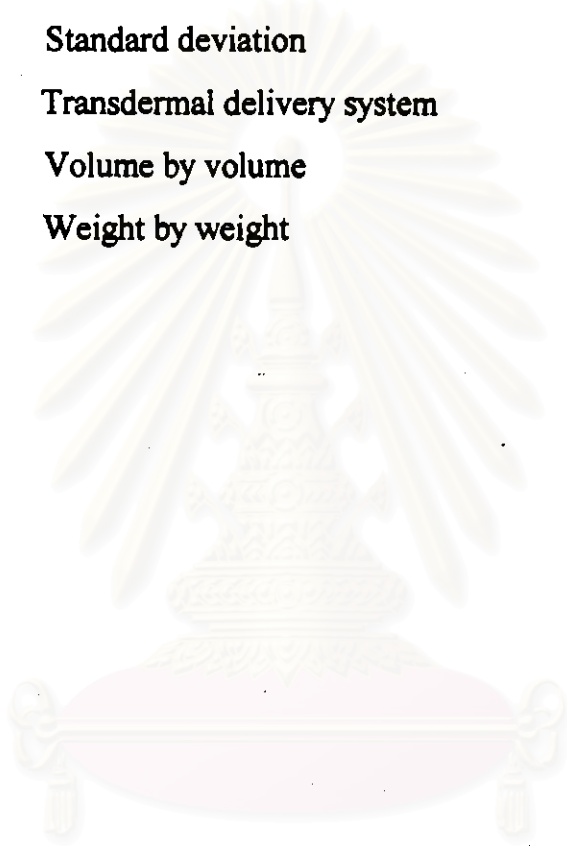


สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ABBREVIATIONS

BZA	: Benzyl alcohol
°C	: Degree Celsius
cm	: Centimeter
cm <sup>2</sup>	: Square centimeter
CMC	: Sodium carboxymethylcellulose
conc	: Concentration
DD	: Diclofenac diethylamine
DMA	: N,N-dimethyl acetamide
EtOH	: Ethyl alcohol
g	: Gram
HPLC	: High performance liquid chromatography
HPMC	: Hydroxypropyl methylcellulose
hr	: Hour
IPA	: Isopropyl alcohol
M	: Molar
µg, mcg	: Microgram
mg	: Milligram
min	: Minute
ml	: Milliliter
mm	: Millimeter
mth	: Month
nm	: Nanometer
PEG 400	: Polyethylene glycol 400
PG	: Propylene glycol

PLX	:	Poloxamer F-127
PP	:	Propylparaben
SALG	:	Sodium alginate
$r^2$	:	Coefficient of correlation
rpm	:	Revolution per minute
SD	:	Standard deviation
TDS	:	Transdermal delivery system
v/v	:	Volume by volume
w/w	:	Weight by weight



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย