

Thesis Title Design and Evaluation of Ketoprofen Transdermal Drug Delivery Systems

Author Miss Ladda Wongpayapkul

Degree Doctor of Philosophy (Pharmacy)

Thesis Advisory Committee

Assoc.Prof. Dr.Yanee Pongpaibul Chairperson

Asst.Prof. Dr.Phuriwat Leesawat Member

Assoc.Prof. Dr.Theera Rittirod Member

Mr. Kawee Klungtragool, Pharmacist Member

ABSTRACT

The objective of the present study was to obtain the high potential delivery of ketoprofen (KP) from the monolithic drug-in-adhesive type of transdermal drug delivery system (TDDS). Firstly, the KP patch was fabricated using Eudragit® NE30D (EuN) and Eudragit® E100 as acrylate pressure-sensitive adhesives, triethyl citrate as a plasticizer and the mixture of isopropanol and acetone (3 : 2 w/w) as a solvent. Because of the organic solvent used, this patch was named as “organic patch”. Secondly, propylene glycol (PG), butylene glycol (BG) and oleic acid (OA) were the selected additives and added in the formulation with and without KP. The adhesive property of each formulation was determined using rolling ball tack test and peel

adhesion 180° test. It was found that type of additive and also the drug itself affected the adhesive property of the patches. The patch containing PG or OA exhibited the similar tack and peel adhesion values but different from that containing BG. In the same formulation, the patch with KP gave higher adhesion than that without KP. Thirdly, *in vitro* release and permeation studies of all KP patches were then evaluated through the cellophane membrane and rat abdominal skin, respectively. Both studies were carried out using modified Franz[®] diffusion cells. Isotonic phosphate buffer solution, pH 7.4, was added in the receptor compartment of the diffusion cell and stirred constantly at 32±1° C. It was shown that the drug released or permeated from the patch containing PG or OA was higher than the other formulations and thus the formulation containing PG was further developed to improve drug permeation through the rat skin. Single and combined permeation enhancers, selected from fatty acids and / or pyrrolidone derivatives, were incorporated into the formulation. It was indicated that among four types of fatty acids ; lauric acid, capric acid, caprylic acid and oleic acid, OA was the most effective enhancer. In the meantime, among four types of pyrrolidone derivatives; N-methyl-2-pyrrolidone (NMP), 2-pyrrolidone (PYR), 1-(2-hydroxyethyl)-2-pyrrolidone and 1-ethyl-2-pyrrolidone, NMP and PYR had a trend to be more powerful enhancers than the others. Furthermore, OA combined with PYR was the excellent paired-enhancer when compared with the other combinations.

Based on the solvent used in the fabrication of KP patch, “aqueous patch” without organic solvent, was also developed. Only EuN was used as an acrylate PSA. Triethyl citrate and polyvinylpyrrolidone with average molecular weight of 360,000 daltons (PVP 360) were added in the formulation. Effect of OA and/or PYR on the *in*

vitro release and permeation of KP through the cellophane membrane and rat abdominal skin were examined, respectively. It was revealed that combined OA and PYR enhanced both the release and the permeation of KP from the aqueous patch.

In comparison of the *in vitro* release of KP between the aqueous patch and the organic patch through cellophane membrane, it was found that the release profiles of KP from both types of patch were similar. In comparison of the *in vitro* permeation of KP between three different types of patch: aqueous patch, organic patch and a commercial patch through abdominal rat skin, it was demonstrated that the flux of KP from the commercial patch was about 1.5 times higher than that from the aqueous patch and the flux of KP from the aqueous patch was about 3.4 times higher than that from the organic patch. In addition, the chemical stability of KP in all patches at 45°C, for 6 months was determined. It was concluded that the aqueous patch was more stable than the organic patch and the organic patch was more stable than the commercial patch.

In summary, the monolithic drug-in-adhesive TDDS of KP containing EuNE, PVP360 and combined OA and PYR showed the higher delivery of KP through skin than the other formulations. This patch can be further developed and produced in Thailand.

หนุตามลำดับ โดยใช้โมดิฟายด์ฟรานซ์คิฟิวชันเซลล์ และเติมสารละลายไอโซทอนิกฟอสเฟตบัฟเฟอร์ที่มีค่าความเป็นกรด-ด่างเท่ากับ 7.4 ลงสู่ชั้นรองรับของคิฟิวชันเซลล์ และคนสารละลายดังกล่าวตลอดการทดลอง ณ อุณหภูมิ 32 ± 1 องศาเซลเซียส พบว่า แผ่นยาที่มีโปรปีลีนไกลคอลหรือกรดโอเลอิกร่วมด้วยเป็นแผ่นยาที่มีการปลดปล่อยและแทรกซึมยามากกว่าแผ่นยาสูตรอื่น ดังนั้นจึงได้นำแผ่นยาสูตรที่มีโปรปีลีนไกลคอลร่วมด้วยพัฒนาต่อไป เพื่อเพิ่มการแทรกซึมยาผ่านผิวหนัง ได้มีการผสมสารเพิ่มการแทรกซึมยา เพียงชนิดเดียวหรือสองชนิดเข้ากับองค์ประกอบอื่นๆ ของแผ่นยา สารเพิ่มการแทรกซึมยาที่คัดเลือกและนำมาศึกษาครั้งนี้คือ กรดไขมัน และ/หรืออนุพันธ์ของสารประกอบพวกไฟโรลิโดน จากการทดลองชี้ให้เห็นว่าบรรดากรดไขมัน 4 ชนิด ซึ่งได้แก่ กรดลอริก กรดคาพริก กรดคาไพริก และกรดโอเลอิกนั้น กรดโอเลอิกเป็นสารเพิ่มการแทรกซึมยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุด ในขณะที่เดียวกันบรรดาอนุพันธ์ของสารประกอบพวกไฟโรลิโดน 4 ชนิดซึ่งได้แก่ เอ็น-เมธิล-2-ไฟโรลิโดน, 2-ไฟโรลิโดน, 1-(2-ไฮดรอกซีเอธิล)-2-ไฟโรลิโดน และ 1-เอธิล-2-ไฟโรลิโดนนั้น พบว่า เอ็น-เมธิล-2-ไฟโรลิโดนและ 2-ไฟโรลิโดนเป็นสารเพิ่มการแทรกซึมยาที่มีประสิทธิภาพสูงกว่าสารชนิดอื่นในกลุ่มเดียวกัน ยิ่งกว่านั้น ยังพบว่ากรดโอเลอิกร่วมกับ 2-ไฟโรลิโดน เป็นคู่ของสารเพิ่มการแทรกซึมยาที่ดีที่สุด เมื่อเปรียบเทียบกับสารเพิ่มการแทรกซึมยาอื่นๆ

เมื่ออาศัยตัวทำละลายที่ใช้เตรียมแผ่นยาของคิโดโปรเฟนเป็นเกณฑ์ ได้พัฒนาสูตรแผ่นยาซึ่งเตรียมโดยไม่ใช่ตัวทำละลายอินทรีย์ และเรียกชื่อว่า “แผ่นยาน้ำ” แผ่นยาชนิดนี้ประกอบด้วยยูคราจิท เอ็นอี30ดี เพียงชนิดเดียวเป็นสารยึดติดชนิดอะไครเลท และมีการเติมไตรเอทิลซิเตรด และโพลีไวนิลไพโรลิโดนที่มีน้ำหนักโมเลกุลโดยเฉลี่ยเป็น 360,000 คาลตัน (พีวีพี 360) ผสมเข้ากับสูตรแผ่นยาด้วย จากผลการศึกษาผลของกรดโอเลอิก และ/หรือ 2-ไฟโรลิโดนที่มีต่อการปลดปล่อยและการแทรกซึมของคิโดโปรเฟนแบบ “นอกร่างกาย” ผ่านเยื่อบางเซลโลเฟนและผิวหนังปรากฏว่า การใช้กรดโอเลอิกร่วมกับ 2-ไฟโรลิโดนสามารถเพิ่มทั้งการปลดปล่อยและการแทรกซึมของตัวยาจากแผ่นยาน้ำได้

จากการเปรียบเทียบการปลดปล่อยของคิโดโปรเฟน แบบ “นอกร่างกาย” ผ่านเยื่อบางเซลโลเฟนระหว่างแผ่นยาน้ำและแผ่นยาอินทรีย์ พบว่ารูปแบบการปลดปล่อยยา มีความคล้ายคลึงกัน และจากการเปรียบเทียบการแทรกซึมของคิโดโปรเฟนแบบ “นอกร่างกาย” ผ่านผิวหนังระหว่างแผ่นยาชนิดต่างๆสามชนิด คือ แผ่นยาน้ำ แผ่นยาอินทรีย์ และ แผ่นยาสำเร็จรูปที่มีจำหน่ายในท้องตลาดชนิดหนึ่ง แสดงให้เห็นว่า ค่าฟลักซ์ของคิโดโปรเฟนที่ได้จากแผ่นยาสำเร็จรูป มีค่าสูงกว่า

แผ่นยาน้ำ ประมาณ 1.5 เท่า และค่าฟลักซ์ที่ได้จากแผ่นยาน้ำมีค่าสูงกว่าแผ่นยาอินทรีย์ ประมาณ 3.4 เท่า นอกจากนี้ เมื่อศึกษาความคงสภาพทางเคมีของคีโตโพรเฟนในแผ่นยาทั้งสามชนิด ณ อุณหภูมิ 45 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 6 เดือน สรุปได้ว่า แผ่นยาน้ำ มีความคงตัวมากกว่าแผ่นยาอินทรีย์ และ แผ่นยาอินทรีย์ มีความคงตัวมากกว่าแผ่นยาสำเร็จรูป

โดยสรุป ระบบนำส่งยาผ่านผิวหนังของคีโตโพรเฟนชนิดที่มีตัวยาร่วมกับสารยึดติดแบบชั้นเดียว ซึ่งมีการนำส่งคีโตโพรเฟนผ่านผิวหนังมากกว่าสูตรอื่น ประกอบด้วยขูดราชิต เอ็นอี30ดี, พีวีพี 360 และกรดโอเลอิก ร่วมกับ 2-ไพโรลิโดน และแผ่นยาดังกล่าวควรพัฒนาและผลิตขึ้นภายในประเทศไทยต่อไป

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright © by Chiang Mai University
All rights reserved