

Thesis Title	Effects of Gelling Agents and Additives on <i>In-vitro</i> Permeation of Ketoprofen Gels	
Author	Mrs. Supawadee Parhira	
M. Pharm.	Pharmaceutical Technology	
Examining Committee	Assoc.Prof.Dr. Yanee Pongpaibul	Chairperson
	Assoc.Prof. Ladda Wongpayapkul	Member
	Asst.Prof. Usanee Kumprakob	Member

ABSTRACT

The effects of gelling agents and some additives were studied on the *in vitro* skin permeation of ketoprofen (KP), an anti-inflammatory drug. Carbopol®2020 ETD (CBP2020), Carbopol®980NF (CBP980), and hydroxypropylmethylcellulose E4M (HPMC) were used as gelling agents at three concentrations of CBP2020 or CBP980 and two concentrations of HPMC in the formulations. The effects of variation concentrations of ethanol and the pH of KP gel on the permeation of KP were also studied. In order to modify the skin permeation of KP, an additive or various combinations were added to the gel formulations. Additives used in this study were propylene glycol (PG), Tween®80 (TW80), L-lactic acid (L-LA), the binary additive (PG-TW80 or PG-L-LA), and the ternary additive (PG-TW80-L-LA). The skin permeation of KP was evaluated by using modified Franz® diffusion cell. Wistar rat skin was used as a skin model and placed between the donor and receiver compartments of the diffusion cell. The experiment was carried out

in triplicate at controlled room temperature (25-26°C). The amount of KP permeated through rat skin was assayed by high performance liquid chromatography (HPLC).

It was found that the KP gels prepared with difference gelling agents showed similar KP permeation. The variation of concentrations of each gelling agent also gave similar permeation of KP. HPMC gel was selected for further study because of its better physical appearance and ease of preparation. Variation in concentrations of ETOH in the formulations (30 to 40%w/w) did not increase KP permeation. The KP permeation from pH 5.7 KP gel was similar to pH 7.0 but lower than pH 3.4, due to more un-ionized KP in the low pH gel. The skin permeation of KP gel prepared with HPMC increased with the addition of L-LA but decreased with the addition of TW80 and PG. The KP permeation increased further when binary additive (PG-L-LA) and ternary additive (PG-TW80-L-LA) were added. The KP permeation parameters were obtained and compared with two commercial products. Gel with binary additive of PG-L-LA showed comparable permeation of KP with one commercial KP gel and higher permeation than another commercial product. The stability of drug content, pH, and viscosity after passing through heating and cooling six cycles and kept at room temperature for six months of prepared KP gels were observed.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	ผลของสารก่อเจลและสารเติมแต่งต่อการซึมผ่านผิวหนังของคีโตโพรเฟนเจล	
ชื่อผู้เขียน	นางสุภาวดี พาหิระ	
ภาสัชศาสตรมหาบัณฑิต	สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม	
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์	รศ.ดร. ญานี พงษ์ไพบูลย์	ประธานกรรมการ
	รศ.ลัดดา วงศ์พ่ายกุล	กรรมการ
	ผศ.อุษณีย์ คำประกอบ	กรรมการ

บทคัดย่อ

การทดลองนี้เป็นการศึกษาผลของสารก่อเจลและสารเติมแต่งต่อการซึมผ่านผิวหนังของตัวยาคีโตโพรเฟนซึ่งเป็นยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์จากยาเตรียมรูปแบบเจล โดยใช้สารก่อเจลที่มีชนิดและความเข้มข้นแตกต่างกัน สารก่อเจลที่ใช้ ได้แก่ คาร์โบพอล 2020 ชนิดกระจายตัวได้ง่าย คาร์โบพอล 980 และ ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสชนิดอีซีเอ็ม นอกจากนี้สารก่อเจลแล้ว ยังศึกษาผลของความเข้มข้นของเอทานอล ผลของความเป็นกรดต่างของตำรับและผลของการเติมสารเติมแต่งลงไปในตำรับด้วย สารเติมแต่งที่นำมาศึกษาคือ โพรพีลีนไกลคอล ทวิน 80 กรดแอลแลคติกและการใช้สารเติมแต่งเหล่านี้ร่วมกันสองชนิดคือ โพรพีลีนไกลคอลร่วมกับทวิน 80 โพรพีลีนไกลคอลร่วมกับกรดแอลแลคติกและการใช้สารเติมแต่งทั้งสามชนิดร่วมกัน การศึกษาครั้งนี้ศึกษาการซึมผ่านผิวหนังหนูโดยใช้ โมดิฟายด์ฟรานซ์ดีฟิวชันเซล ควบคุมอุณหภูมิภายในห้องที่ 25-26 องศาเซลเซียส แล้ววิเคราะห์หาปริมาณยาโดยวิธีไฮเปอร์ฟอรัมแมนซ์ลิควิดโครมาโตกราฟี

ผลการศึกษาพบว่า การซึมผ่านผิวหนังของยาคีโตโพรเฟนที่เตรียมเจลจากสารก่อเจลต่างชนิดกันมีค่าใกล้เคียงกันและแม้ปริมาณสารก่อเจลที่ใช้ในตำรับจะแตกต่างกันการซึมผ่านผิวหนัง

ของยามีค่าไม่แตกต่างกัน จากผลการศึกษาในตอนต้นได้เลือกใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส ชนิดอีซีเอ็ม เป็นสารก่อเจลสำหรับการศึกษาขั้นต่อไปเนื่องจากเตรียมได้ง่ายและได้เจลที่มีลักษณะสวยงาม จากการศึกษาผลของปริมาณเอทานอลในตำรับต่อการซึมผ่านผิวหนังของยา พบว่าตำรับที่ใช้ปริมาณเอทานอลในช่วง 30 ถึง 40 % โดยน้ำหนัก คีโตโพรเฟนซึมผ่านผิวหนังได้ใกล้เคียงกัน ในขณะที่การซึมผ่านผิวหนังของยาจากตำรับที่มีความเป็นกรดอ่อน (pH 5.7) หรือ เป็นกลาง (pH 7.0) มีค่าใกล้เคียงกันแต่น้อยกว่าตำรับที่มีความเป็นกรดสูง (pH 3.4) สำหรับตำรับที่ใช้กรดแอลแลคติกเป็นสารเติมแต่งพบว่าสามารถเพิ่มการซึมผ่านผิวหนังของยาได้ แต่ตำรับที่ใช้ โพรพิลีนไกลคอลหรือทวิน80เพียงชนิดเดียวพบว่าการซึมผ่านผิวหนังของยาลดลง ส่วนตำรับที่ใช้ โพรพิลีนไกลคอลร่วมกับทวิน80การซึมผ่านผิวหนังจะใกล้เคียงกับตำรับที่ไม่เติมสารเติมแต่งทั้ง สามชนิดนี้ แต่การซึมผ่านผิวหนังเพิ่มขึ้นเมื่อใช้สารเติมแต่งทั้งสามชนิดร่วมกัน และการซึมผ่านผิวหนังของยาสูงที่สุดเมื่อใช้โพรพิลีนไกลคอลร่วมกับกรดแอลแลคติกเป็นสารเติมแต่ง เมื่อเปรียบ เทียบกับการซึมผ่านผิวหนังของยาจากผลิตภัณฑ์เจลคีโตโพรเฟนที่มีขายตามท้องตลาดสองชนิด พบว่าตำรับที่เตรียมขึ้นโดยใช้โพรพิลีนไกลคอลร่วมกับกรดแอลแลคติกเป็นสารเติมแต่งนี้มีค่าการ ซึมผ่านผิวหนังของยาใกล้เคียงกับผลิตภัณฑ์ชนิดหนึ่งและสูงกว่าผลิตภัณฑ์อีกชนิดหนึ่งอย่างมีนัย สำคัญ สำหรับผลการทดสอบความคงตัวของเจลทั้งโดยวิธีเก็บที่อุณหภูมิร้อนสลับเย็นหรือรอบ และ เก็บที่อุณหภูมิห้องเป็นระยะเวลาหกเดือน พบว่าเจลที่เตรียมได้มีความคงตัวดี