INFLUENCES OF MICROEMULSION MICROSTRUCTURE AND SURFACTANT TYPE ON THE EFFICIENCY OF SKIN PERMEATION OF HYDROPHOBIC AND HYDROPHILIC DRUGS

PRAPAPORN BOONME

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY
(PHARMACEUTICS)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2006

ISBN 974-04-7763-1
COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

อิทธิพลของโครงสร้างระดับไมโครของไมโครอิมัลชันและชนิดของสารลดแรงตึงผิวต่อประสิทธิภาพในการซึมผ่านผิวหนังของยาที่ไม่ชอบน้ำและยาที่ชอบน้ำ (INFLUENCES OF MICROEMULSION MICROSTRUCTURE AND SURFACTANT TYPE ON THE EFFICIENCY OF SKIN PERMEATION OF HYDROPHOBIC AND HYDROPHILIC DRUGS)

ประภาพร บุญมี 4438108 PYPT/D

ปร.ด. (เภสัชการ)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: วราภรณ์ จรรยาประเสริฐ, Ph.D., DALE ERIC WURSTER, Ph.D., THOMAS RADES, Ph.D., ศรัณยู สงเคราะห์, Ph.D.

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาลักษณะของไมโครอิมัลชันในระบบไอโซโพรพิลปาล์มมิเตท (IPP)/น้ำ/บริจ 97:1-บิวทานอล (2:1) และ IPP/น้ำ/แอโรซอล โอที (AOT):1-บิวทานอล (2:1) ด้วยเทคนิคการทดลองหลายวิธี และศึกษาอิทธิพลของชนิดของไมโครอิมัลชันและระบบสารลดแรงตึงผิวต่อการซึมผ่านผิวหนังของยาที่มีความชอบน้ำต่างกัน โดยใช้ยาชาเฉพาะที่ 3 ชนิด คือ ลิโดเคน เตตราเคน และไดบูเคน และเกลือไฮโดรคลอไรด์ของมัน เป็นตัวแทนของยาที่ไม่ชอบน้ำและยาที่ชอบน้ำ ตามลำดับ ผลจากการสังเกตลักษณะ การวัดการนำไฟฟ้า การวัดความหนืด DSC cryo-FESEM และ NMR พบว่าทั้งระบบ IPP/น้ำ/บริจ 97:1-บิวทานอล (2:1) และ IPP/น้ำ/AOT:1-บิวทานอล (2:1) ให้ผลของพื้นที่ของไมโครอิมัลชันในเฟสไดอะแกรมไตรภาคเทียมคล้ายคลึงกัน และมีจุดเปลี่ยนจากไมโครอิมัลชันชนิดน้ำในน้ำมันไปเป็นชนิดน้ำมันในน้ำที่ความเข้มข้นน้ำใกล้เคียงกัน ที่ปริมาณน้ำ 30%-35% โดยน้ำหนัก สำหรับระบบที่มีสารผสมของสารลดแรงตึงผิว 45% โดยน้ำหนัก นอกจากนี้ ผลของการศึกษาลักษณะชี้ให้เห็นว่าสามารถใช้ FRET เป็นเทคนิคทางเลือกในการศึกษาลักษณะไมโครอิมัลชันที่เตรียมด้วย AOT ได้ การผสมยา 1% โดยน้ำหนักลงในไมโครอิมัลชันทั้งชนิดน้ำในน้ำมันและน้ำมันในน้ำซึ่งประกอบด้วยสารผสมของสารลดแรงตึงผิว 45% โดยน้ำหนัก และอัตราส่วนวัตภาคภายในต่อวัตภาคนอกเป็น 15%/39% โดยน้ำหนัก ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงชนิดของไมโครอิมัลชัน ผลจากการศึกษาการซึมผ่านของยาเข้าสู่หนังกำพร้าของมนุษย์ที่เตรียมด้วยการแยกด้วยความร้อน โดยใช้ฟรานซ์ดิฟฟิวชันเซลล์ดัดแปร แสดงให้เห็นว่าธรรมชาติของไมโครอิมัลชันเป็นปัจจัยสำคัญในการนำส่งยาทางผิวหนัง สำหรับไมโครอิมัลชันทุกระบบ ไมโครอิมัลชันชนิดน้ำมันในน้ำซึ่งมียาที่ไม่ชอบน้ำให้ผลการซึมผ่านผิวหนังสูงที่สุด การซึมผ่านผิวหนังของยาที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำมีค่ามากกว่าการซึมผ่านของยาที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง ไมโครอิมัลชันที่เตรียมด้วย AOT ให้ผลการซึมผ่านของยากลุ่มลิโดเคนที่สูงกว่าไมโครอิมัลชันที่เตรียมด้วยบริจ 97 ในขณะที่การซึมผ่านของยากลุ่มเตตราเคนจากไมโครอิมัลชันที่เตรียมด้วยบริจ 97 มีค่าสูงกว่า สำหรับยากลุ่มไดบูเคน ประสิทธิภาพการซึมผ่านจากไมโครอิมัลชันทั้ง 2 ระบบมีค่าใกล้เคียงกัน ความแตกต่างของประสิทธิภาพการซึมผ่านของยาจากไมโครอิมัลชัน 2 ระบบของสารลดแรงตึงผิวนี้ อาจเกิดจากผลของความแตกต่างในการเพิ่มประสิทธิภาพการซึมผ่านของสารลดแรงตึงผิว และอันตรกิริยาระหว่างยากับสารลดแรงตึงผิว

168 หน้า ISBN: 974-04-7763-1

INFLUENCES OF MICROEMULSION MICROSTRUCTURE AND SURFACTANT TYPE ON THE EFFICIENCY OF SKIN PERMEATION OF HYDROPHOBIC AND HYDROPHILIC DRUGS.

PRAPAPORN BOONME 4438108 PYPT/D

Ph.D. (PHARMACEUTICS)

THESIS ADVISORS: VARAPORN JUNYAPRASERT, Ph.D., DALE ERIC WURSTER, Ph.D., THOMAS RADES, Ph.D., SARUNYOO SONGKRO, Ph.D.

ABSTRACT

Microemulsions of isopropyl palmitate (IPP)/water/Brij 97:1-butanol (2:1) and IPP/water/Aerosol OT (AOT):1-butanol (2:1) systems were characterized by several experimental techniques. The influences of microemulsion type and surfactant systems on the skin permeation of drugs with different hydrophilicity were evaluated. Three local anesthetic drugs, i.e. lidocaine, tetracaine and dibucaine and their hydrochloride salts were used as model hydrophobic and hydrophilic drugs, respectively. The results from observation of appearance, conductivity, viscosity, DSC, cryo-FESEM and NMR show that both IPP/water/Brij 97:1-butanol (2:1) and IPP/water/AOT:1-butanol (2:1) systems provided identical microemulsion regions in the pseudoternary phase diagrams and had similar transition points from water-in-oil (w/o) to oil-in-water (o/w) types at 30%-35% w/w water for the systems of 45% w/w surfactant mixtures. In addition, the characterization results indicate that FRET would be an alternative technique for characterization of the AOT-based microemulsions. Incorporation of 1% w/w model drug to the w/o and o/w microemulsions of 45% w/w surfactant mixtures and 15%/39% w/w internal/external pseudophase ratio did not alter the microemulsion type. From the skin permeation study through heat-separated human epidermis using modified Franz diffusion cells, the results exhibit that the nature of microemulsions was the crucial parameter for transdermal drug delivery. For all microemulsion systems, the o/w microemulsions of hydrophobic drugs provided the highest skin permeation enhancement. The skin permeation flux of the low molecular weight drug was greater than that of the high molecular weight drug. The AOT-based microemulsions provided higher skin permeation of the lidocaine group than the Brij 97-based microemulsions whereas permeation of the tetracaine group from the Brij 97-based microemulsions was higher. For the dibucaine group, skin permeation efficiency from the two microemulsion systems was comparable. The difference in the permeation efficiency of drugs from these two surfactant systems might be due to different enhancement effects of surfactants as well as interaction between drugs and surfactants.

KEY WORDS: MICROEMULSION/ CHARACTERIZATION/ SKIN PERMEATION/ AEROSOL OT/ BRIJ 97/ LOCAL ANESTHETIC DRUG

168 P. ISBN: 974-04-7763-1