

52353202 : MAJOR : PHARMACEUTICAL SCIENCES

KEY WORDS: KETOPROFEN/MICROEMULSION/SKIN PERMEATION

NARUMON WORACHUN: DEVELOPMENT OF MICROEMULSION FOR TRANSDERMAL DRUG DELIVERY OF KETOPROFEN. THESIS ADVISORS: ASSOC.PROF. TANASAIT NGAWHIRUNPAT, Ph.D., AND ASSOC.PROF. PRANEET OPANASOPIT, Ph.D.. 105 pp.

The aim of this study was prepared microemulsion for transdermal drug delivery of ketoprofen (KP). The physicochemical and chemical properties were evaluated. The microemulsion composed of isopropyl myristate (IPM) as oil phase, water, PEG40-hydrogenated castor oil (Cremophor® RH40) as surfactant with different co-surfactant (ethanol absolute, n-butanol and PEG400) were prepared. The formulations composed of IPM, water, Cremophor® RH40:PEG400 (ratio 1:1) were selected to be loaded with 2.5% w/w of KP. The viscosity, droplet size, pH, conductivity, and their skin permeation of KP through shed snake skin were evaluated. The particle size, viscosity and conductivity of microemulsions were in the range of 80-470 nm, 81-1158 cP and 0.20-37.27  $\mu$ S/cm, respectively. As 2.5% KP loaded in the formulations, the viscosity, droplet size and conductivity of microemulsion were similar to unloaded formulation, however, the pH of formulations decreased. The ratio of IPM, water and surfactant mixture played the important role on KP loading capacity of microemulsions formulation and skin permeation of KP. As the amount of water increased, the loading capacity of KP in the microemulsions decreased, however, the skin permeation of KP increased. While amount of surfactant and IPM increased, the loading capacity of KP increased, but the skin permeation of KP decreased. The highest KP loading capacity was formulation B1 (30% IPM, 60% surfactant and 10% water) whereas the highest skin permeation flux was formulation B4 (30% IPM, 45% surfactant and 25% water). The results suggested that the novel microemulsion system composed of IPM, water, Cremophor® RH40:PEG400 (ratio 1:1) can be applied for using as a transdermal drug delivery carrier.

---

Program of Pharmaceutical Science Graduate School, Silpakorn University Academic Year 2010

Student's signature .....

Thesis Advisor's signature 1..... 2.....

52353202: สาขาวิชาวิทยาการทางเภสัชศาสตร์

คำสำคัญ : คีโตโพรเฟน/ไมโครอิมัลชัน/การซึมผ่านผิวหนัง

นฤมล วรรณ : การพัฒนาระบบไมโครอิมัลชันสำหรับนำส่งยาคีโตโพรเฟนทางผิวหนัง.  
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : ภก.รศ.ดร.ชนะเสรษฐ์ จ้าวหิรัญพัฒน์ และ ภญ.รศ.ดร.ปราณีต  
โอปณะโสภิต. 105 หน้า.

ไมโครอิมัลชันที่ประกอบด้วยไอโซโพรพิลไมริสเทต (ไอพีเอ็ม) เป็นวัตถุดิบไขมัน น้ำ พีอีจี 40 ไฮโดรจีเนท คาสเตอร์ ออยล์ (ครีโมฟอร์ อาร์เอช40) เป็นสารลดแรงตึงผิว โดยมีสารลดแรงตึงผิวร่วมชนิดต่างๆ คือ เอทานอล เอ็น-บิวทานอล และพอลิเอทิลีนไกลคอล 400 (พีอีจี 400) ถูกเตรียมขึ้น และทำการประเมินความคงตัวทางกายภาพ โดยเลือกตำรับที่ประกอบด้วย ไอพีเอ็ม น้ำ ครีโมฟอร์ อาร์เอช40 และพีอีจี 400 โดยมีอัตราส่วนของ ครีโมฟอร์ อาร์เอช 40ต่อพีอีจี 400 เท่ากับ 1 ต่อ 1 เพื่อบรรจุยาคีโตโพรเฟน ความเข้มข้น 2.5 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก เพื่อประเมินความหนืด ขนาดอนุภาค ความเป็นกรดด่าง การนำไฟฟ้า และการซึมผ่านคราบงูของยาคีโตโพรเฟน ผลการศึกษาพบว่า ขนาดของไมโครอิมัลชันอยู่ระหว่าง 80 ถึง 470 นาโนเมตร ความหนืดมีค่าระหว่าง 81 ถึง 1158 เซนติพอยส์ และการนำไฟฟ้ามีค่าระหว่าง 0.2 ถึง 37.2 ไมโครซีเมนต่อเซนติเมตร การบรรจุคีโตโพรเฟน 2.5 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักในไมโครอิมัลชันไม่มีผลต่อความหนืด ขนาดอนุภาค และการนำไฟฟ้า แต่มีผลลดความเป็นกรดด่างของตำรับ อัตราส่วนของไอพีเอ็ม น้ำ และของผสมของสารลดแรงตึงผิว และสารลดแรงตึงผิวร่วมมีผลต่อความสามารถในการบรรจุยา คุณลักษณะของตำรับไมโครอิมัลชัน และการซึมผ่านผิวหนังของยาคีโตโพรเฟน ปริมาณน้ำที่เพิ่มขึ้นส่งผลให้ความหนืด การนำไฟฟ้าของตำรับไมโครอิมัลชัน และการซึมผ่านผิวหนังของยาคีโตโพรเฟนเพิ่มขึ้นแต่ทำให้ความสามารถในการบรรจุยา และค่าความเป็นกรดด่างของตำรับลดลง เมื่อปริมาณสารลดแรงตึงผิวเพิ่มขึ้นทำให้ความสามารถในการบรรจุยา และค่าความเป็นกรดด่างของตำรับเพิ่มขึ้น แต่ทำให้ความหนืด และการซึมผ่านผิวหนังของยาคีโตโพรเฟนลดลง ปริมาณของไอพีเอ็มที่เพิ่มขึ้นส่งผลให้ค่าการนำไฟฟ้า และการซึมผ่านผิวหนังของยาคีโตโพรเฟนลดลง ความเข้มข้นของผสมของสารลดแรงตึงผิวและสารลดแรงตึงผิวร่วมและอัตราส่วนของน้ำมันต่อน้ำ ที่ทำให้ตำรับมีคุณ-ลักษณะและการซึมผ่านผิวหนังของยาที่เหมาะสม คือ 50% และ อัตราส่วน 1 ต่อ 1 ตามลำดับ ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า ระบบไมโครอิมัลชันระบบใหม่ที่ประกอบด้วย ไอพีเอ็ม น้ำ ครีโมฟอร์ อาร์เอช40 และพีอีจี 400 ในอัตราส่วน 1 ต่อ 1 สามารถประยุกต์ใช้ในการเป็นตัวพาสำหรับนำส่งยาผ่านทางผิวหนังได้

สาขาวิชาวิทยาการทางเภสัชศาสตร์      บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยศิลปากร      ปีการศึกษา 2553  
ลายมือชื่อนักศึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ 1..... 2.....

## ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude and appreciation to my thesis advisor, Associate Professor Dr. Tanasait Ngawhirunpat, for his invaluable advices, guidance, attention and encouragement throughout my study.

To my co-advisor, Associate Professor Dr. Praneet Opanasopit, I would like to thank for her guidance and meaningful advices, and for her help in making all contacts possible and successful.

I would like to acknowledge the Graduate School, Silpakorn University for the financial support (Annual Government Budget Expenditures for the fiscal year 2010).

I would like to sincere thanks to all teachers, follow graduate students, researchers and the staffs in Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, for giving me the place, equipments, knowledge and friendship.

I am also grateful to L.B.S. Laboratory Co., Ltd and Mr Anurak Lorwongngam from Medicine Supply Co., Ltd. for the kindness supporting of ketoprofen raw material.

I would like to pay greatly thanks to National Blood Centre, Thai Red Cross Society, Dr Soisa-ang Pikulsod (Director), Mrs Pintira Tantien (Assistant Director), Miss Thitiphorn Bhakbhumpong (Chief of Quality Control Section) to give me a precious opportunity and helpfulness to my study.

To my laboratory brothers, sisters and friends, thanks for their assistance and kindness, and to my friends, I would like to thank for their assisting and entertaining me through the years.

Finally, I would like to express my most thankfulness to my beloved family for constant supportive and encouragement. They give me all worthwhile opportunity, I would like to thank for their kind understanding, warm and memorable time. Furthermore, thanks for taking care of my physically and believing in my ability always.