

ผลของสารเพิ่มการดูดซึมชนิดต่าง ๆ ต่ออัตราการซึมผ่านของยา
ไดโคลฟีแนค โซเดียม
ผ่านเมมเบรนจากรก เมมเบรนจากถุงน้ำคร่ำของคนและผิวหนังหมูแรกเกิด

นางสาว จรัสลักษณ์ อัครนิมณี



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2538

ISBN 974-631-286-3

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Effect of Various Enhancers on
Diclofenac Sodium Flux through Human Placental Membrane,
Human Amnion Membrane and Newborn Pig Skin

Miss Jaratluck Akanimanee

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

Department of Pharmacy

Graduate School

Chulalongkorn University

1995

ISBN 974-631-286-3

Thesis Title : Effect of Various Enhancers on Diclofenac Sodium Flux through Human Placental Membrane, Human Amnion Membrane and Newborn Pig Skin.

By : Miss Jaratluck Akanimanee

Department : Pharmacy

Thesis Advisor : Panida Vayumhasuwan, Ph.D.

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree.

Santi Thoongsuwan

..... Dean of Graduate School

(Associate Professor Santi Thoongsuwan, Ph.D.)

Thesis Committee :

Pranom Pothiyant

.....Chairman

(Associate Professor Pranom Pothiyant, M.Sc. in Pharm.)

Panida Vayumhasuwan

.....Thesis Advisor

(Panida Vayumhasuwan, Ph.D.)

Chamnan Patarapanich

.....Member

(Assistant Professor Chamnan Patarapanich, Ph.D.)

Waraporn Suwakul

.....Member

(Associate Professor Waraporn Suwakul, M.Sc. in Pharm.)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

จรัสลักษณ์ อัครนิมิต : ผลของสารเพิ่มการดูดซึมชนิดต่างๆ ต่ออัตราการซึมผ่านของยา ไดโคลฟีแนค โซเดียม ผ่านเมมเบรนจากรก เมมเบรนจากถุงน้ำคร่ำของคน และผิวหนังหมูแรกเกิด (Effect of various enhancers on diclofenac sodium flux through human placental membrane, human amnion membrane and newborn pig skin) อ.ที่ปรึกษา : อ.ดร.พนิดา วัยมธุวรรณ, 266 หน้า ISBN: 974-631-286-3

การตรวจสอบผลของสารเพิ่มการดูดซึมชนิดต่างๆ ต่ออัตราการซึมผ่านของยาไดโคลฟีแนค โซเดียมผ่านเมมเบรนจากถุงน้ำคร่ำของคน เมมเบรนจากรกของคนและผิวหนังหมูแรกเกิด โดยใช้ดิฟฟิวชันเซลล์ที่ดัดแปลงมาจากเซลล์ของฟรานซ์ สารละลายค้ำที่ใส่ยาที่ศึกษามีสองกลุ่มคือสารละลายไดโคลฟีแนคโซเดียมในความเข้มข้น 25 มก/มล และสารละลายอิมัลชันของยา น้ำกระสายยาที่ศึกษาได้แก่ น้ำ ทรีน 20 ในน้ำ 0.01 และ 0.05 มก/มล บรีจ 35 ในน้ำ 0.4% และ 10% ไพรพิลลีนกลัยคอลในน้ำ 10% เททรากลัยคอลในน้ำ 10% เอธานอล ไอโซโพรพานอลและออเรนจ์ ออยในเอธานอล 1% นอกจากบรีจ 35 และสารละลายของแอลกอฮอล์แล้ว น้ำกระสายยาอื่นๆ เพิ่มอัตราการซึมผ่านเมมเบรนทั้งสามชนิดคล้ายกัน ผลการเพิ่มการดูดซึมของสารเพิ่มการดูดซึมผ่านเมมเบรนจากถุงน้ำคร่ำและรกของคนน้อยกว่าการเพิ่มการดูดซึมผ่านผิวหนัง ผลการเพิ่มพลักส์ผ่านผิวหนังและเมมเบรนจากรกของคนส่วนใหญ่มาจากการเพิ่มค่าพาร์ทิชัน โคเอฟฟิเชียน ขณะที่ผลการเพิ่มพลักส์ผ่านเมมเบรนจากถุงน้ำคร่ำของคนส่วนใหญ่มาจากการเพิ่มค่าดิฟฟิวชัน โคเอฟ ฟิเชียน

ภาควิชาเภสัชกรรม.....
สาขาวิชาเภสัชกรรม.....
ปีการศึกษา 2537

ลายมือชื่อนิสิตจรัสลักษณ์ อัครนิมิต.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาพนิดา วัยมธุวรรณ.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

##G675051 : MAJOR PHARMACY
KEY WORD : FLUX/DICLOFENAC SODIUM /PIG SKIN/PLACENTA, AMNION/ENHANCER
JARATLUCK AKANIMANEE : EFFECT OF VARIOUS ENHANCERS ON DICLOFENAC
SODIUM FLUX THROUGH HUMAN PLACENTAL MEMBRANE, HUMAN AMNION
MEMBRANE AND NEWBORN PIG SKIN. THESIS ADVISOR: PANIDA
VAYUMHASUWAN, Ph.D. 266 pp. ISBN 974-631-286-3

The effect of various enhancers on diclofenac sodium flux through human amnion, human placental membrane and newborn pig skin was investigated. Experiments were performed using modified Franz diffusion cells. Two sets of donor solutions studied were 25 mg/ml diclofenac sodium solutions and saturated solutions of the drug. Vehicles studied were water, 0.01 and 0.05 mg/ml tween 20 in water, 0.4% and 1% w/v brij 35 in water, 10% w/v propylene glycol in water, 10% w/v tetraglycol in water, ethanol, isopropanol, and 1% w/v orange oil in ethanol. Except from brij 35 and alcoholic solutions, the others vehicles enhanced the diffusion rates through the three membranes similarly. The enhancing effect of the enhancers on human amnion and human human placental membrane is less than that on newborn pig skin. The major enhancing effect of steady state flux across pig skin and human placental membrane is by the increment of partition coefficient. Whereas the major enhancement of steady state flux across human amnion is by the increment of the diffusion coefficient.

ภาควิชา เกษษกรรม

ลายมือชื่อนิติศ จิรัชกานต์ อัครนิพนธ์

สาขาวิชา เกษษกรรม

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา พ.ท. อ. ก. -

ปีการศึกษา 2537

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม



ACKNOWLEDGMENTS

This success of this thesis was accomplished by assistance of many people concerned. Begin with the help of Dr.Panida Vayamhasuwan, my Advisor, I would like to express my sincere gratitude for her kindness that gave me the opportunity to study in this master program. Her precious advice, continuing guidance, patience, encouragement are also deeply appreciated and always make me so grateful.

I also wish to express deep appreciation to all members of the thesis committee for their helpful comments.

My appreciated is extend to Mr. Summana Moolasarn for his kind support of newborn pig and grateful appreciated to the Obsteric Department, Chulalongkorn Hospital for kindness of provision of human placenta and human amnion used throughout this study.

A special thanks to Atlantic Pharmaceutical Co. Ltd. for provision of diclofenac sodium used throughout this study.

This investigation was supported in part by a grant from the Graduate School, the Department of Pharmacy, and Government Fund through Chulalongkorn University, to which I am extremely grateful.

Thanks to my class-mate for their assistance and encouragement.

Above all, I would like to express my thanks and gratitude to my family, especially, my parents for giving me in the way of educational opportunity.

Finally, I would like to express my thanks to all of those whose name have not been mentioned for help to make this thesis a reality.

CONTENTS

	Page
ABSTRACT (THAI).....	IV
ABSTRACT (ENGLISH).....	V
ACKNOWLEDGMENTS.....	VI
CONTENTS.....	VII
LIST OF TABLES.....	VIII
LIST OF FIGURES.....	IX
LIST OF ABBREVIATIONS.....	X
CHAPTER	
I INTRODUCTION.....	1
II REVIEW OF LITERATURE.....	3
<i>In Vivo</i> Percutaneous Absorption Studies in Man.....	3
<i>In Vitro</i> Percutaneous Absorption Studies.....	5
Enhancers Currently Studied.....	18
Theory of Diffusion.....	29
III EXPERIMENTAL.....	34
Materials.....	34
Equipments.....	35
Methods.....	36
IV RESULTS AND DISCUSSION.....	46
V CONCLUSIONS.....	78
REFERENCES.....	80
APPENDICES.....	88
VITA.....	266

LIST OF TABLES

Table	Page
1 Solubility of diclofenac sodium in donor solutions at $33 \pm 1^\circ\text{C}$	48
2 Partition coefficient data between certain donor vehicles and the three membranes.....	50
3 Fluxes of diclofenac sodium from its 25 mg/ml solution through newborn pig skin.....	54
4 Fluxes of diclofenac sodium from its 25 mg/ml solution through human amnion.....	55
5 Fluxes of diclofenac sodium from its 25 mg/ml solution through human placental membrane.....	56
6 One way ANOVA for steady state fluxes of diclofenac sodium from its 25 mg/ml solution through human amnion.....	61
7 Duncan's new multiple range test.....	62
8 One way ANOVA for steady state fluxes of diclofenac sodium from its 25 mg/ml solution through human placental membrane.....	64
9 Steady state fluxes of diclofenac sodium from its saturated solutions through newborn pig skin.....	66
10 Diffusion coefficients of diclofenac sodium in the three membranes.....	68
11 Steady state fluxes of diclofenac sodium from its saturated solutions through human amnion.....	72
12 Steady state fluxes of diclofenac sodium from its saturated solutions through human placental membrane.....	75
13 Solubilities of diclofenac sodium.....	90

LIST OF FIGURES

Figure	Page
1 Diagrammatic illustration of Franz diffusion cell.....	6
2 Schematic cross-sections of human skin.....	8
3 Schematic compartment of stratum corneum.....	8
4 Diagram of possible permeation routes through the stratum corneum.....	10
5 Microscopic vertical section through pig skin.....	12
6 Fetal and uterine faces of placenta.....	15
7 Diagrammatic composition of placental tissue near maturity.....	16
8 Possible profiles of surfactant induced alteration in the permeability of biological membranes.....	25
9 Typical cumulative amount versus time profile.....	32
10 Correlation of steady state fluxes of diclofenac sodium from its 25 mg/ml solution through newborn pig skin and its solubilities.....	57
11 Correlation of steady state fluxes of diclofenac sodium from its 25 mg/ml solution through human amnion and its solubilities.....	58
12 Correlation of steady state fluxes of diclofenac sodium from its 25 mg/ml solution through human placental membrane and its solubilities.....	59
13 Correlation of steady state fluxes of diclofenac sodium from its saturated solutions through newborn pig skin and its solubilities.....	67
14 Correlation of steady state fluxes of diclofenac sodium from its saturated solutions through human amnion and its solubilities.....	73
15 Correlation of steady state fluxes of diclofenac sodium from its saturated solutions through human placental membrane and its solubilities.....	76

LIST OF ABBREVIATIONS

A	=	diffusional area
°C	=	degree celcius
CV	=	coefficient of variation
cm	=	centrimetre
cm ²	=	square centrimetre
CMC	=	critical micelle concentration
D	=	diffusion coefficient
Eq	=	equation
g	=	gram
h	=	thickness
\bar{h}	=	average thickness
J _{ss}	=	steady state flux
K	=	partition coefficient
mcg	=	microgram
ml	=	millilitre
mg	=	milligram
mm	=	millimetre
min	=	minute
nm	=	nanometre
NSAIDS	=	nonsteroidal anti-inflammatory drugs
PG	=	propylene glycol
r ²	=	coefficient of correlation
rpm	=	revolutions per minute

SD	=	standard deviation
t_L	=	lag time
w/v	=	weight by volume
μm	=	micrometre