การละลายของอินโดเมธาซินในตัวทำละลายผสม

นางสาวพัชรินทร์ สุขจิตต์

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาเภสัชกรรม
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2528

ISBN 974-564-424-2

009071

I16645443

SOLUBILITY OF INDOMETHACIN IN MIXED SOLVENTS

Miss Patcharin Sukjit

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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

1985

Thesis Title Solubility of Indomethacin in Mixed Solvents

By Miss Patcharin Sukjit

Department Pharmacy

Thesis Advisor Assistant Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in partial fulfillment of the requirements for the Master's degree.

S. Bunnag ..... Dean of Graduate School

(Associate Professor Supradit Bunnag, Ph.D.)

Thesis Committee

S. Sangtherapitikul ..... Chairman

(Associate Professor Sumalee Sangtherapitikul, M.S.)

Sudhe Vekavakayanondha ..... Member

(Associate Professor Sudhe Vekavakayanondha, M.S.,M.Phil.)

Pranom Pothiyanont ..... Member

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

Sompol Prakongpan ..... Member

(Associate Professor Sompol Prakongpan, Ph.D.)

U. Suvakoot ..... Member

(Assistant Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.)

Copyright of the Graduate School, Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การละลายของอินโดเมธาซินในตัวทำละลายผสม
ชื่อนิสิต นางสาวพัชรินทร์ สุขจิตต์
อาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. อุทัย สุวรรณกูฏ
ภาควิชา เภสัชกรรม
ปีการศึกษา 2527

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

การศึกษาการละลายของตัวยาอินโดเมธาซินในตัวทำละลายผสมชนิดต่าง ๆ ซึ่งประกอบด้วยตัวทำละลายชนิดอินทรีย์และน้ำด้วยอัตราส่วนต่าง ๆ กัน เพื่อการเตรียมตัวยานี้ให้อยู่ในรูปสารละลาย การทดลองพบว่าตัวทำละลายผสมที่เหมาะสมสำหรับอินโดเมธาซิน คือ โพลีเอทิลีนไกลคอล 400 กับน้ำ และโพรไพลีนไกลคอล กับน้ำ ค่าการละลายของตัวยาในตัวทำละลายผสมที่เลือกใช้นี้นำมาคาดคะเนโดยวิธี Extended Hildebrand Solubility Approach แล้วเปรียบเทียบกับค่าที่ได้จากการทดลองพบว่าได้ผลดี ตัวทำละลายผสมซึ่งเมื่อนำอินโดเมธาซินมาละลายแล้วได้ความเข้มข้นของตัวยาและความหนืดเหมาะสมที่จะนำมาทำเป็นยาเตรียม คือ โพลีเอทิลีนไกลคอล 400, 60% ในน้ำและโพรไพลีนไกลคอล 70% ในน้ำ ได้ความเข้มข้นของตัวยาเท่ากับ 5 และ 1.25 มิลลิกรัมต่อ 1 มิลลิลิตร ของตัวทำละลายผสมทั้งสองชนิด ตามลำดับ สารละลายใสของตัวยาที่เตรียมจากการใช้โพลีเอทิลีนไกลคอล 400, 60% ในน้ำเป็นตัวทำละลายไม่สามารถผสมกับสารละลายบัฟเฟอร์และสารละลายปราศจากเชื้อปริมาณมากชนิดที่มีค่า pH ต่ำ สารละลายใสของตัวยาที่เตรียมจากการใช้โพรไพลีนไกลคอล 70% ในน้ำเป็นตัวทำละลาย สามารถผสมเข้าเป็นเนื้อเดียวกับสารละลายปราศจากเชื้อปริมาณมากชนิด ที่มีค่า pH สูงและสารละลายบัฟเฟอร์ทุกค่า pH ที่ทำการทดลอง แต่อินโดเมธาซินจะมีการสลายตัวเร็วขึ้นในสารละลายที่มีค่า pH สูง

Thesis Title	Solubility of Indomethacin in Mixed Solvents
Name	Miss Patcharin Sukjit
Thesis Advisor	Assistant Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.
Department	Pharmacy
Academic Year	1984

ABSTRACT

Indomethacin was solubilized in various mixed solvents systems of nonaqueous solvents and water to produce clear indomethacin solutions. Studies demonstrated that binary solvents systems of PEG 400 - water and propylene glycol - water were solvents of choice for indomethacin. Indomethacin solubilities over the entire range of selected mixed solvents studies were predicted using a method of the Extended Hildebrand Solubility Approach (EHS) and compared to observed values. Results obtained are satisfactory. Mixed solvents of PEG 400, 60% in water and propylene glycol 70% in water provide suitably concentration of indomethacin and appropriately viscosity for use as pharmaceutical dosage forms. Concentrations of indomethacin prepared in both mixed solvents are 5 mg/ml and 1.25 mg/ml, respectively. The clear solution prepare using PEG 400, 60% as solvent was incompatible with low pH large volume parenteral products (LVP) and buffer solutions. The clear solution of indomethacin in propylene glycol 70% was completely compatible with high pH large volume parenteral products (LVP) and buffer solutions of all pH values studies but indomethacin was rapidly decomposed in these high pH solutions.

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ACKNOWLEDGEMENTS

I delegate this thesis to my mother for her love and encouragement.

Special thank goes to my advisor, Dr. Uthai Suvanakoot. His assistance is highly valuable.

Finally, I thank Ramathibodee Hospital and Graduate School, Chulalongkorn University for supporting throughout my study.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

		Page
ABSTRACT (Thai)	.....	IV
ABSTRACT (English)	.....	V
ACKNOWLEDGEMENTS	.....	VI
CONTENTS	.....	VII
LIST OF TABLES	.....	VIII
LIST OF FIGURES	.....	X
LIST OF ABBREVIATIONS	.....	XII
CHAPTER		
I INTRODUCTION	.....	1
II REVIEW OF LITERATURE	.....	4
III EXPERIMENTAL	.....	17
IV RESULTS AND DISCUSSION	.....	23
REFERENCES	.....	57
APPENDIX	.....	63
VITA	.....	79

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

Table		Page
I	Some Parenteral Products Containing Mixed Solvents	7
II	Typical Standard Curve Data for Indomethacin Concentration Estimated Using Linear Regression	25
III	Solubility Parameters of Indomethacin and Pure Solvents	26
IV	Comparison of Solubilities of Indomethacin in Various Mixed Solvents	27
V	Observed Solubilities of Indomethacin in PEG 400 and Water System at 30℃	30
VI	Observed Solubilities of Indomethacin in Propylene Glycol and Water System at 30℃	31
VII	Comparison of Calculated and Observed Solubilities of Indomethacin in PEG 400 and Water System	37
VIII	Comparison of Calculated and Observed Solubilities of Indomethacin in Propylene Glycol and Water System	38
IX	Some Physical Properties of Indomethacin and Indium	42
X	Mole Fraction Solubility of Indomethacin in Water at Various Temperatures	43

Table		Page
XI	Compatibility and Stability of Indomethacin in PEG 400,60% in Buffer Systems	47
XII	Compatibility and Stability of Indomethacin in Propylene Glycol 70% in Buffer Systems	49
XIII	Compatibility and Stability of Indomethacin in PEG 400, 60%, and in Propylene Glycol 70%,in LVP Systems	52
XIV	Observed Solubilities of Indomethacin in Various Mixed Solvents at 30°C	66

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

Figure		Page
1	Typical standard curve for indomethacin concentration vs absorbance estimated using linear regression	24
2	Comparison of solubilities of indomethacin in various mixed solvents	28
3	Mole fraction solubility of indomethacin in PEG 400 and water system at 30°C	33
4	Mole fraction solubility of indomethacin in propylene glycol and water system at 30°C	34
5	Plot of W values vs the solubility parameter, δ_1, for indomethacin solubility in mixed solvents	36
6	Comparison of observed indomethacin solubilities in PEG 400 and water system at 30°C with solubilities predicted by the Extended Hildebrand Solubility Approach	39
7	Comparison of observed indomethacin solubilities in propylene glycol and water system at 30°C with solubilities predicted by the Extended Hildebrand Solubility Approach	40

Figure		Page
8	Plot of the ln mole fraction solubility of indomethacin in water vs the reciprocal temperature, ^{o}K	44
9	Thermogram of indomethacin obtained using DSC, sensitivity 2 mcal sec^{-1}	77
10	Thermogram of indium obtained using DSC, sensitivity 1 mcal sec^{-1}	78

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF ABBREVIATIONS

a	=	activity
x	=	mole fraction solubility
γ	=	activity coefficient
Subscript 1	=	refer to solvent
Subscript 2	=	refer to solute
ΔH_f	=	molar heat of fusion
Tm	=	melting point in absolute degree
T	=	absolute temperature of the solution
R	=	molar gas constant
W_{22}	=	potential energy of interaction between solute molecules
W_{11}	=	potential energy of interaction between solvent molecules
W_{12}	=	potential energy of interaction between solvent and solute
V_1	=	molar volume of the solvent
V_2	=	molar volume of the solute
ϕ_1	=	volume fraction of the solvent
δ_1	=	solubility parameter of the solvent
δ_2	=	solubility parameter of the solute
ΔE_v	=	molar energy of vaporization
ΔH_v	=	molar heat of vaporization
v	=	van der Waal forces
R	=	residual forces

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

W	=	interaction energy between solute and solvent in an irregular solution
ρ_1	=	density of solvent
nm	=	nanometer
^oK	=	degree Kelvin
cal	=	calory
m	=	milli
mole	=	gram-mole
cm	=	centimeter
l	=	liter
ml	=	milliliter
µg	=	microgram
S.D.	=	standard deviation
C.V.	=	coefficient of variation
r	=	correlation coefficient
R^2 (r^2)	=	coefficient of determination
PEG	=	polyethylene glycol
DSC	=	differential scanning calorimeter
LVP	=	large volume parenteral products
PDA	=	patent ductus arteriosus
ANOVA	=	analysis of variance
SSR	=	regression sum of squares
SSE	=	error sum of squares
SSTO	=	total sum of squares
MSR	=	regression mean square
MSE	=	error mean square
df	=	degree of freedom

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย