



ผลของสภาวะการทำแห้งและสารเพิ่มการแทรกผ่านต่อคุณสมบัติการก่อฟิล์ม ของฟิล์มน้ำยาธารมชาติพสม

วีรยา ซึ่มเจริญ, ประภาพร บุญมี, ธนากร อ่านวยกิจ, วิวัฒน์ พิชญาการ*

บทคัดย่อ

ผลของสภาวะการทำแห้งและสารเพิ่มการแทรกผ่านต่อคุณสมบัติการก่อฟิล์มน้ำยาธารมชาติพสม
วีรยา ซึ่มเจริญ, ประภาพร บุญมี, ธนากร อ่านวยกิจ, วิวัฒน์ พิชญาการ*

บทนำ: การนำส่างยาทางผิวหนังมีข้อดีหลายประการ ประกอบด้วย หลีกเลี่ยงการเปลี่ยนแปลงตัวยาในตับก่อนเข้าสู่กระแสเลือด มีความเป็นไปได้ในการควบคุมการปลดปล่อยตัวยา ให้ความพึงพอใจต่อคนไข้ ใช้งานและลอกออกได้ง่าย อย่างไรก็ตามผิวหนังเป็นเกราะป้องกันที่ดีต่อการซึมผ่านของยา ดังนั้นยาที่ผ่านหนังกำพร้าซึ่งนอกสุดจึงจำเป็นต้องมีของขานาดไม่เลกุลที่เล็กและชอบไขมัน การใช้สารเพิ่มการแทรกผ่านก็สามารถเพิ่มการนำส่างยาผ่านผิวหนังได้ ทั้งนี้ยังไม่เคยมีผู้ศึกษาลักษณะของการก่อฟิล์มของระบบนำส่างยาในรูปแบบนี้

ผิวหนังที่เตรียมจากน้ำยาธารมชาติโดยการตีนต่อที่มีสารเพิ่มการแทรกผ่าน ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทำการศึกษาเบื้องต้นในการเตรียมฟิล์มของแผ่นฟิล์มจากน้ำยาธารมชาติที่มีสารเพิ่มการแทรกผ่านหลักชนิด ที่ควบคุมสภาวะของอุณหภูมิและความเร็วของพัดลมในตู้อบที่แตกต่างกัน

วัสดุและวิธีการทดลอง: การเตรียมแผ่นฟิล์มผสมของน้ำยาธารมชาติโดยการตีนต่อโดยการผสมน้ำยาธารมชาติโดยตีนต่อ 100 phr สารละลายน้ำยาธารมชาติโดยการตีนต่อ 100 phr สารละลายน้ำยาธารมชาติโดยการตีนต่อ 100 phr เป็นพอลิเมอร์พสม ไดบิวทิลพทาเลต 10 phr เป็นพลาสติไซเซอร์ และสารเพิ่มการแทรกผ่าน ไดแก่ กรดโอลิโก, ไอโซพรพิล พาล์มิเตต, โพรไพลีนไกลคอล, น้ำมันมะกอก และเมนทอล ที่ความเข้มข้น 5, 10, 15 และ 20 phr เข้าด้วยกัน ทำการอบแห้งในสภาวะที่แตกต่างของอุณหภูมิที่ 45° และ 70° และความเร็วของพัดลมที่ 0%, 25% และ 100% ของความเร็วสูงสุด จากนั้นนำไปศึกษาลักษณะทางกายภาพและบันทึกภาพของแผ่นฟิล์ม ผลการทดลองและ

วิจารณ์: ฟิล์มพสมที่ประกอบด้วยสารเพิ่มการแทรกผ่านที่แตกต่างกันจะให้ผลในการอบแห้งที่แตกต่างกัน ขึ้นกับชนิดและความเข้มข้นของสารเพิ่มการแทรกผ่าน การเพิ่มความเข้มข้นของกรดโอลิโกและเมนทอลมีผลต่อเวลาการอบแห้งที่เพิ่มขึ้น ในขณะที่การใช้ไอโซพรพิล พาล์มิเตต, โพรไพลีนไกลคอล และน้ำมันมะกอกจะให้ผลที่แตกต่างกัน โดยที่เวลาในการทำแห้งจะเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ความเข้มข้นของไอโซพรพิล พาล์มิเตต, โพรไพลีนไกลคอล และน้ำมันมะกอกเพิ่มขึ้นจนถึงระดับหนึ่งจากนั้นเวลาในการอบทำแห้งจะลดลง เนื่องจากความเข้มข้นที่มากเกินพอจะทำให้แผ่นฟิล์มผสมเกิดความไม่เข้ากัน นอกจากนี้อุณหภูมิและความเร็วของพัดลมของตู้อบก็มีผลต่อการอบแห้ง แผ่นฟิล์มผสมเช่นกัน ซึ่งเมื่อเพิ่มอุณหภูมิและความเร็วของพัดลมของตู้อบ ระยะเวลาในการอบแห้งก็จะลดลง **สรุปผลการทดลอง:** เวลาในการทำแห้งของการก่อฟิล์มและลักษณะของแผ่นฟิล์มในแต่ละสูตรขึ้นอยู่กับชนิดและความเข้มข้นของสารเพิ่มการแทรกผ่าน รวมถึง อุณหภูมิและความเร็วของพัดลมที่ใช้ในการอบ

คำสำคัญ: น้ำยาธารมชาติ, การก่อฟิล์ม, สารเพิ่มการแทรกผ่าน, ระบบนำส่างยาทางผิวหนัง, เวลาในการทำแห้ง

Abstract

Effect of Drying Conditions and Permeation Enhancers on Film Forming Properties of Natural Rubber Latex Blended Films

Simchareon W, Boonme P, Amnuakit T, Pichayakorn W*

Introduction: Transdermal drug delivery provides several advantages including avoidance of first-pass metabolism, possibly to attain sustained and constant drug level, provide good patient compliance, and ease of usage and withdrawal. However, the skin serves an excellent barrier that a drug which can be penetrated to stratum corneum must have small molecules and lipophilic properties. Several enhancers are also able to enhance drug delivery via the skin. The deproteinized natural rubber latex (DNRL) transdermal patch containing various enhancers had never been studied in film forming characteristic. Thereby,

*ติดต่อผู้นิพนธ์: โทร. (66 74) 288842, โทรสาร. (66 74) 428148, E-mail: wiwat.p@psu.ac.th

*Corresponding author: Tel. (66 74) 288842, Fax. (66 74) 428148, E-mail: wiwat.p@psu.ac.th

this work was aimed to study on the film forming of latex film containing various enhancers under different casting temperatures and fan speeds of oven. **Materials and methods:** The blended DNRL films were prepared by mixing 100 phr DNRL with 10 phr hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) as a polymer blend, 10 phr dibutyl phthalate (DBP) as a plasticizer, and various enhancers, i.e., oleic acid, isopropyl palmitate (IPP), propylene glycol (PG), olive oil, and menthol in the concentration of 5, 10 15 and 20 phr, and prepared under different casting temperatures at 45°C and 70°C, and fan speeds of oven at 0%, 25% and 100% of the maximum speed. Physical appearance was investigated and photographed. **Results and discussion:** The blended films containing various enhancers were constructed using different drying time depended on types and concentrations of enhancer. Increasing the concentration of oleic acid and menthol used longer drying time. While increasing the concentration of IPP, PG and olive oil provided different results. Drying time of films containing IPP, PG and olive oil increased when increasing concentration until optimum level. After that, it decreased due to the incompatibility at too high concentrations of these enhancers. Moreover, casting temperatures and fan speeds of film forming affected the drying time of film. As expected, casting temperatures and fan speeds of film forming increased, drying times were decreased. **Conclusions:** The drying time in film forming and film appearance obtained from each formula depended on types and concentrations of enhancer, as well as, casting temperatures and fan speeds.

Keywords: Natural rubber latex, Film forming, Enhancer, Transdermal drug delivery systems, Drying time

Introduction

Natural rubber latex (NRL), composed of cis-1,4-polyisoprene, is obtained from the bark of Para rubber tree (*Hevea brasiliensis*). This latex is seeped at the bark of the tree which be a sticky off-white liquid that consisted 30%-35% rubber molecules, 4-5% non-rubber constituents such as protein, lipids, carbohydrates and sugar, and 50% water. NRL gives exclusively the cis-isomer that is excellent elastomeric properties for using as materials in transdermal drug delivery applications. The latex composition depends on the extraction in each month of the year and age of the tree (Ferreira, 2009). Unfortunately, proteins in NRL cause allergy in many people. Anaphylactic shock resulting in death is found in rare cases. Therefore, NRL was studied to reduce protein with enzyme to deproteinized NRL (DNRL). DNRL which produced in-house by our research group was successful in lost total protein content for more than 89.21% when compared with that in NRL (Suksaeree *et al.*, 2011).

Transdermal route offers several advantages to deliver the drugs instead of the other routes to systemic activity. These include avoidance of first-pass metabolism, possibility to attain sustained and constant drug level, provide good patient compliance, and ease of usage and withdrawal (Naik *et al.*, 2000). However, skin is resistant in the permeation of most external chemicals and drugs. Therefore, many drugs require some chemical

penetration enhancers for increasing drug through the skin barrier. Chemical penetration enhancers can interact with some components of the skin, increase the fluidity in the intercellular lipid lamellae and the stratum corneum to swell and/or lack out some of the structural components thus increasing drug penetration through the barrier membrane (Barry, 1987; Thomas and Finnin, 2004).

Generally, preparation of latex film has been prepared by casting technique. In this technique, a solution consisted of a polymer, a volatile solvent and occasionally a lipid phase is cast on a smooth plate and then dried with hot air oven. Moreover, drying process of latex film depends on a sufficient mass transfer rate of water from the latex surface. However, various phenomena such as the appearance of phase separation and crystallization may occur in drying process (Blácido *et al.*, 2005; Winnik, 1997).

In the work, the casting technique was used to prepare the transdermal patches composed of DNRL, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), dibutyl phthalate (DBP) and various enhancers. In previous study (Suksaeree *et al.*, 2011), DNRL, HPMC and DBP was reported that they could be formed transdermal patches for nicotine delivery. However, addition of various enhancers might affect some properties of the obtained patches.



Therefore, the characteristics of DNRL patches containing various enhancers should be evaluated.

The present study was evaluated the film forming of blended NRL with HPMC and DBP film containing various enhancers, i.e., fatty acid (oleic acid), ester of fatty acid (isopropyl palmitate, IPP), fatty alcohol (propylene glycol, PG), hydrocarbon (olive oil), and terpene (menthol). Different casting temperatures and fan speeds of oven on drying time and physical appearance of the films were studied.

Materials and methods

Materials

DNRL was prepared from the fresh NRL that collected from *Hevea brasiliensis* (RRIM 600 clone) and deproteinized via enzyme treatment technique which be developed by our group (Suksaeree *et al.*, 2011). HPMC was purchased from Onimax, China. DBP was purchased from Sigma-Aldrich, USA. Oleic acid, IPP, PG, olive oil and menthol were purchased from P.C. Drug Center, Thailand. All chemicals used were pharmaceutical grade and used as received.

Preparation of film formulation

The 5, 10, 15 and 20 phr (parts per hundred of rubber) of oleic acid, IPP, PG, olive oil or menthol were mixed with 10 phr DBP. HPMC was dissolved in distilled water, added at 10 phr and mixed homogeneously in the above mixture. Then, DNRL was added and all components were homogeneously stirred at 450 rpm (2mag AG 15-position magnetic stirrer MIX 15, Germany). After that, the formulations were eliminated air bubbles by an ultrasonic bath for 30 minutes (Crest CP 1100, USA) and poured into a Petri-dish. The films were prepared by drying in hot air oven (Binder FED series, Germany) which could control conditions of casting temperatures and fan speed. In this study, the temperatures were varied at 45°C and 70°C while the fan speeds were 0%, 25% and 100% of the maximum speed. Physical appearance was investigated and photographed.

Results and Discussion

Concentrations and types of various enhancers, casting temperatures and fan speeds affected drying time of DNRL films containing various enhancers (Fig. 1). For films containing oleic acid or menthol, increasing

concentration used longer drying time for film forming (Fig. 2) because the increasing concentration made the formulation to be more slurry, leading to that evaporation of water in film used longer times. For films containing IPP, PG or olive oil, drying time increased when increasing concentration until optimum concentration. After that, drying time decreased with higher concentrations of them since the higher concentration might be incompatible of blended film. The films containing higher concentration of IPP and olive oil showed oil droplets on the surface of dried films (Fig. 3 A, B). On the other hand, films containing higher concentration of PG were visually smooth and continuous films due to hydrophilic of PG (Fig. 3 C). Moreover, different drying times occurred at 45°C casting temperature only. At 70°C casting temperature, drying time in each formulation was similar because higher temperature provided faster evaporation. Films containing different types of enhancer had different drying times according to their humidity and molar mass (Fig. 4). The film forming with PG and menthol was affected from fan speeds of oven. When using 25% and 100% of fan speed, films were rough (Fig. 5 B, C) but using 0% fan speed provided smooth films (Fig. 5A) since formulations blended with both enhancers were sensitive the flowing air from fan of oven that contacted with surface of films. The appearance of the films dried at 45°C and 70°C was difference. The films casted at 70°C (Fig. 6B) are more fragile and harder than those casted at 45°C (Fig. 6A). In addition, the casting temperatures and fan speeds increased, the drying time decreased. Therefore, the best condition of film forming of DNRL containing various enhancers is 45°C casting temperature and 0% fan speed.

Conclusions

The drying time in film forming and film appearance obtained from each formula depended on types and concentrations of enhancer, as well as, casting temperatures and fan speeds.

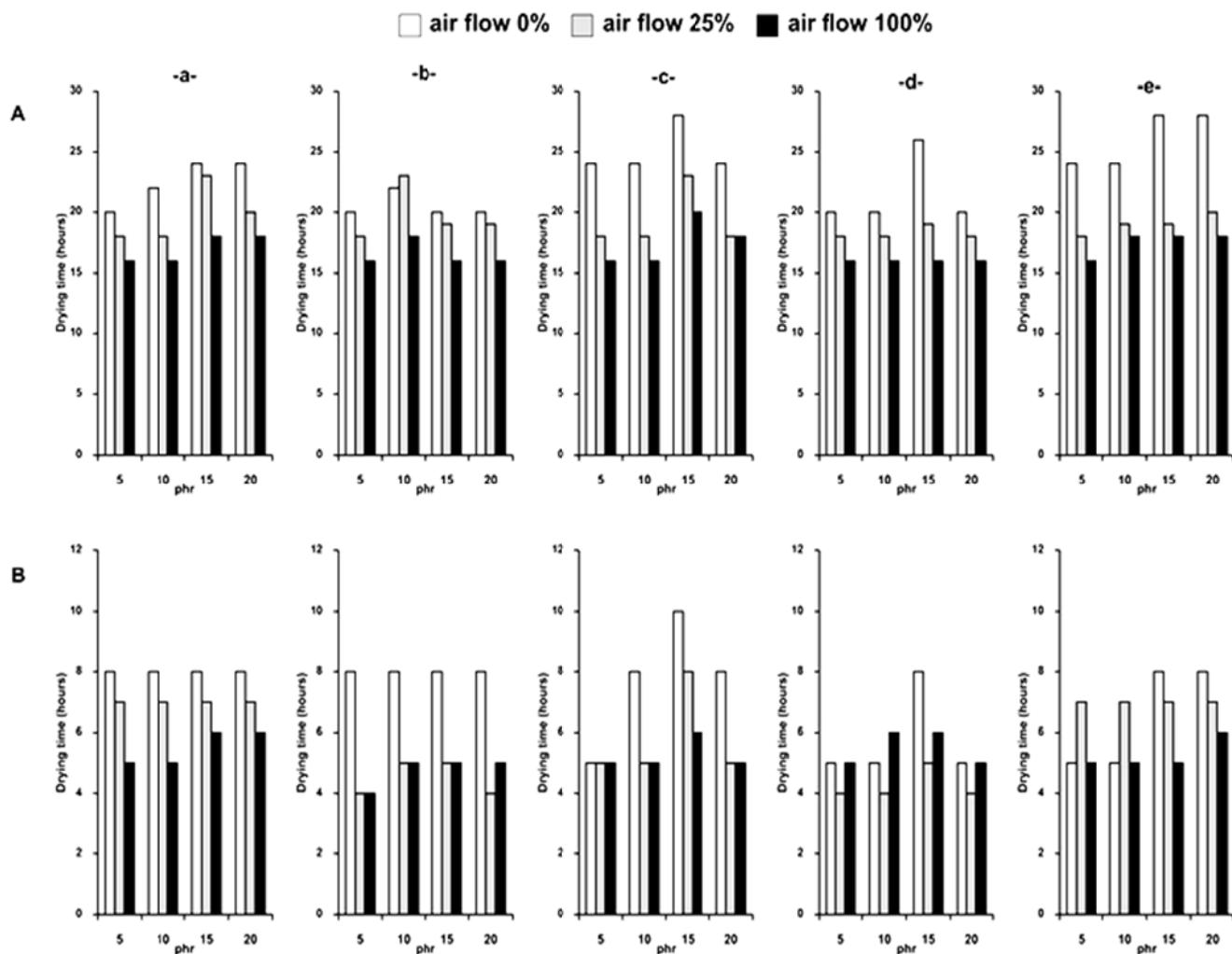


Fig. 1 The drying time of film forming using (-a-) oleic acid, (-b-) IPP, (-c-) PG, (-d-) olive oil and (-e-) menthol at 45°C (A) and 70°C (B) with different fan speeds

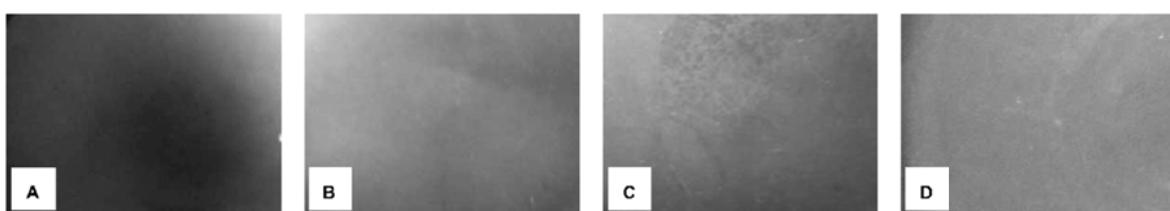


Fig. 2 Effect of concentrations of (A) 5 phr, (B) 10 phr, (C) 15 phr and (D) 20 phr oleic acid on films at 45°C casting temperature and 0% fan speed

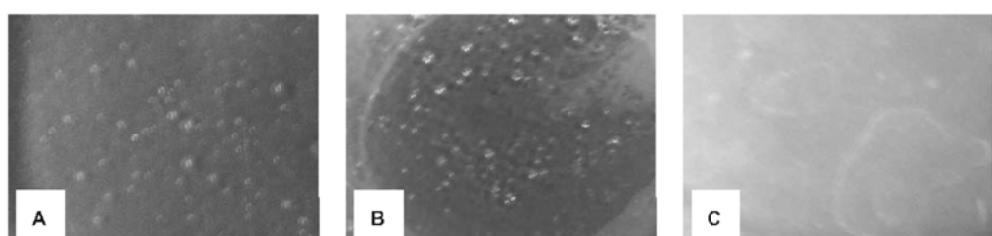


Fig. 3 Incompatibility of films containing (A) IPP 20 phr and (B) olive 20 phr and (C) PG 20 phr at 45°C casting temperature and 0% fan speed



Fig. 4 Effect of types of 10 phr enhancer of (A) oleic acid, (B) IPP, (C) PG, (D) olive oil and (E) menthol on films at 45°C casting temperature and 0% fan speed

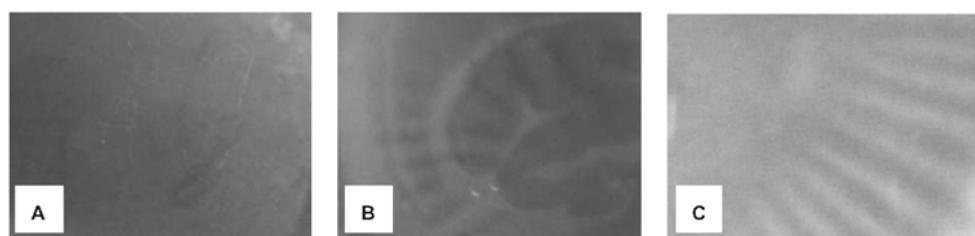


Fig. 5 Effect of fan speeds at (A) 0%, (B) 25% and (C) 100% on films containing 10 phr PG and 45°C casting temperature

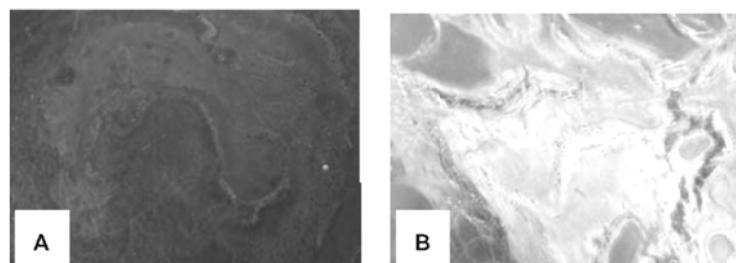


Fig. 6 Effect of casting temperatures at (A) 45°C and (B) 70°C on films containing 15 phr IPP and 0% fan speed

Acknowledgements

This work was granted by Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University, Thailand, and Thailand Research Fund (TRF).

References

Barry BW. Mode of action of penetration enhancers in human skin. *J Controlled Release* 1987; 6(1): 85-97.

Blácido DT, Sobral PJ, Menegalli FC. Effects of drying temperature and relative humidity on the mechanical properties of amaranth flour film plasticized with glycerol. *Braz J Chem Eng* 2005; 22(2): 249-56.

Ferreira M. Angiogenic properties of natural rubber latex biomembranes and the serum fraction of *Hevea brasiliensis*. *Braz J Phys* 2009; 39(3): 564-9.

Naik A, Kalia YN, Guy RH. Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function. *Pharm Sci Technolo Today* 2000; 3(9): 318-26.

Suksaeree J, Boonme P, Taweeprada W, Rithidej GC, Pichayakorn W. Characterization, *in vitro* release and permeation studies of nicotine transdermal patches prepared from deproteinized natural rubber latex blends. *Chem Eng Res Des*; 2011: doi:10.1016/j.cherd.2011.11.002.

Thomas BJ, Finnin BC. The transdermal revolution. *Drug Discov Today* 2004; 9(16): 697-703.

Winnik MA. Latex film formation. *Curr Opin Colloid In* 1997; 2:192-9.