

SEMI-SOLID PART II

OINTMENTS AND CREAMS

ตัวอย่างสูตรตำรับ

S.No	Ingredient	%w/w	หน้าที่ในตำรับ	
1	Neomycin Sulphate	0.5		
2	Betamethasone Valerate	0.12		
3	Chitosan	0.25		
4	Lactic acid	0.1		
5	Cetostearyl Alcohol	8.25	Stiffening agent	Oil phase
6	White Soft Paraffin	8.25	Emollient	Oil phase
7	Polyoxyl 20cetostearyl ether (Cetomacrogol 1000)	2.5	Emulsifier (O/W)	Water phase
8	Light liquid paraffin	5	Emollient	Oil phase
9	Isopropyl myristate	5	Emollient	Oil phase
10	Propylene glycol	10	Humectant	Water phase
11	Methyl paraben	0.2	Preservative	Water phase
12	Propyl paraben	0.02	Preservative	Water phase
13	Disodium Edetate	0.1	Chelating agent	Water phase
14	Disodium hydrogen orthophosphate anhydrous	0.5	Buffering agent	Water phase
15	Purified water	59.5		

S.No	Ingredient	%w/w		
		สูตรที่ 1	สูตรที่ 2	สูตรที่ 3
1	Neomycin Sulphate			
2	Betamethasone Valerate			
3	Chitosan			
4	Lactic acid			
5	Cetostearyl Alcohol			
6	White Soft Paraffin			
7	Polyoxyl 20cetostearyl ether (Cetomacrogol 1000)			
8	Light liquid paraffin			
9	Isopropyl myristate			
10	Propylene glycol			
11	Methyl paraben			
12	Propyl paraben			
13	Disodium Edetate			
14	Disodium hydrogen orthophosphate anhydrous			
15	Purified water			



การพัฒนาตำรับครีมพื้นเบื้องต้นสำหรับด้วยสำคัญที่ละลายน้ำยาก
ชานาา เพชรสัมพันธ์, วีรพงษ์ แจ่มสว่าง
ภาควิชาเคมีอินทรีย์สังเคราะห์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา จังหวัดชลบุรี 20131
โทร: +66 3839 0401 อีเมล: arpa@go.buu.ac.th
คำสำคัญ: ครีมพื้น, ระบบนำส่งชนิดไขมัน, ความคงตัว

ลักษณะที่ดีของ Ointments หรือ Creams

Physical properties

เนื้อเนียนนุ่ม
น้ำใช้
เนื้อครีมแผ่กระจายง่ายเมื่อทา
ผิวแห้งชุ่มชื้น
คงตัวที่อุณหภูมิธรรมดา

Physiological properties

ไม่ระคายเคือง
ไม่แพ้

Application properties

ปลดปล่อยตัวยาได้ดี
ล้างน้ำออกง่าย



การประเมินตำรับ Semisolid

การประเมินผลขั้นต้นในระดับห้องปฏิบัติการ

- ตรวจวิเคราะห์ทางเคมี
- ตรวจคุณสมบัติทางกายภาพเคมี
- ตรวจคุณสมบัติทางกายภาพ
- ตรวจวิเคราะห์ทางด้านจุลชีววิทยา
- ทดสอบทางด้านประสาทสัมผัส



การประเมินตำรับ Semisolid

การทดสอบความคงตัว

- Accelerated storage test
- Aging and Temperature
- Agitation
- Centrifugation



ตัวอย่างการประเมิน



หัวข้อในการประเมิน	สูตร 1	สูตร 2	สูตร 3
หลังเตรียมเสร็จ			
สีตำรับ	ขาวขุ่น	ขาวขุ่น	ขาวขุ่น
การแยกชั้น	ไม่แยกชั้น	ไม่แยกชั้น	ไม่แยกชั้น
ค่าความเป็นกรด-เบส	5.34 ± 0.02	5.23 ± 0.03	5.76 ± 0.01
หลังผ่าน Accelerated stress test			
สี	ขาวขุ่น	ขาวขุ่น	ขาวขุ่น
การแยกชั้น	ไม่แยกชั้น	ไม่แยกชั้น	ไม่แยกชั้น
ค่าความเป็นกรด-เบส	5.30 ± 0.01	5.65 ± 0.04	5.87 ± 0.02



การประเมินตำรับ Semisolid

ความเป็นพิษ

- 21-Day Cumulative Irritation study
- Draize - Shelanski Repeat - Insult - Patch Test
- Kligman Maximization Test





การประเมินตำรับ Semisolid

ความเป็นพิษ

• 21-Day Cumulative Irritation study

0	=	ไม่เห็นปฏิกิริยาเกิดขึ้น (no visible reaction)
1	=	มีอาการแดงเล็กน้อย (mild erythema)
2	=	มีอาการแดงมาก (intense erythema)
3	=	มีอาการบวมแดงมาก (intense erythema with edema)
4	=	มีอาการบวมแดงมากและเส้นเลือดถูกทำลาย (intense erythema with edema and vesicular erosion)



การประเมินตำรับ Semisolid

ความเป็นพิษ

• Draize - Shelanski Repeat - Insult - Patch Test

ทาผลิตภัณฑ์ลงบนผิวหนังแล้วปิดเทปไว้ 24 ชั่วโมง ทำการทดสอบซ้ำลงบนผิวหนังที่ตำแหน่งเดิมวันเว้นวันจนครบ 10 ครั้ง หลังจากนั้นหยุดทาเป็นระยะเวลา 7 วัน ต่อมาค่อยทาผลิตภัณฑ์ที่บริเวณใหม่ทั้งไว้ 24 ชั่วโมง อ่านผลครั้งหนึ่งเมื่อเอาเทปออก และอีกครั้งหนึ่งเมื่อ 24 ชั่วโมงต่อมา



การประเมินตำรับ Semisolid

ความเป็นพิษ

• Kligman Maximization Test

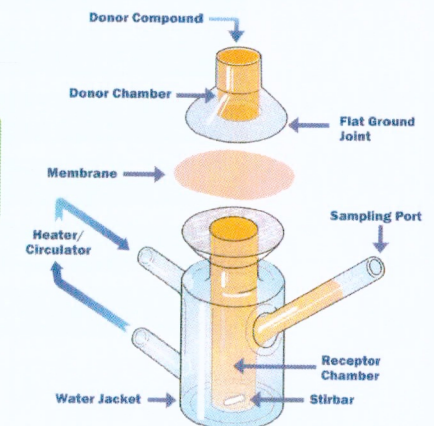
ทำการโดยการทาผลิตภัณฑ์แล้วปิดเทปไว้ 48 ชั่วโมง ก่อนทาผลิตภัณฑ์ที่จะทดสอบทุกครั้งให้ทาผิวบริเวณนั้นด้วยสารละลายของ Sodium Lauryl Sulfate เอาเทปออกทิ้งไว้ 10 วัน แล้วค่อยทาผลิตภัณฑ์ที่บริเวณใหม่ปิดเทปทิ้งไว้ 48 ชั่วโมง จึงอ่านผล



การประเมินตำรับ Semisolid

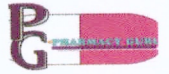
การทดสอบการปลดปล่อยตัวยาและการซึมผ่านผิวหนัง

- อุปกรณ์ที่ใช้ในการศึกษา (Apparatus) คือ Diffusion cell วิเคราะห์ปริมาณยาที่แพร่ผ่าน membrane ที่เวลาต่าง ๆ





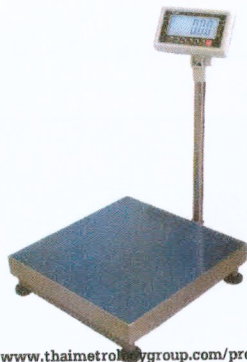
Semisolids Processing step



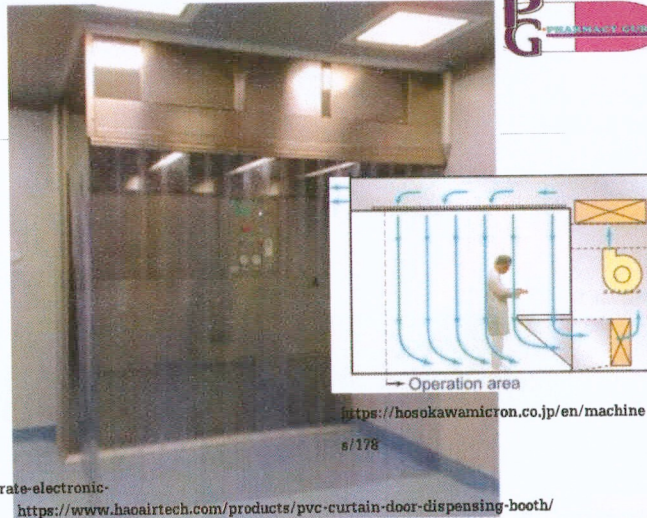
Semisolids Processing step (Production scale)

- Weighing
- Particle size reduction
- Mixing
- Homogenizing
- Filling
- Packing

Weighing



<https://www.thaimetrolgroup.com/product/calibrate-electronic-balance-151kg-300kg/>



<https://www.hosokawamicro.co.jp/en/machines/178>



Mixing

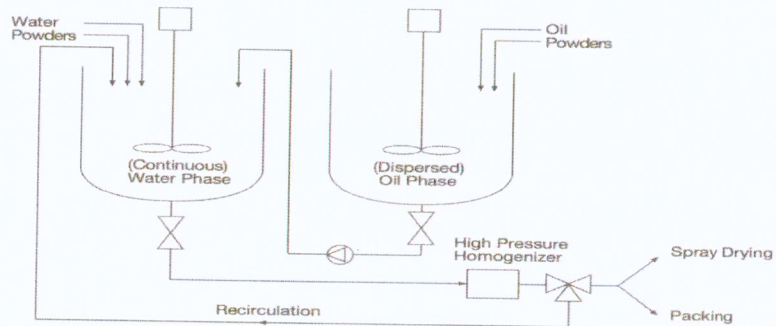


<https://m.made-in-china.com/product/Ointment-Cream-Mixing-Machine-Tooth-Paste-Gel-Manufacturing-Plant-881153795.html>

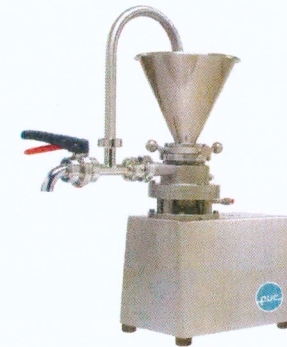
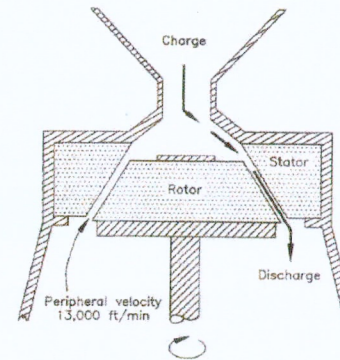




Mixing



Colloid mill

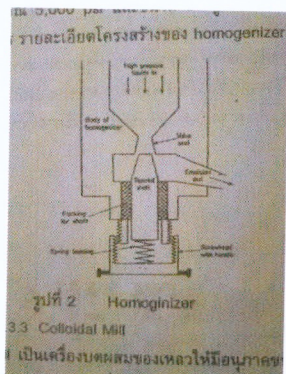


<https://www.foodengineeringmag.com/articles/98233-laboratory-colloid-mill>

https://en.m.wikipedia.org/wiki/File:Schematic_diagram_of_colloid_mill.jpg

Homomixer, Homogenizer-mixer

บริษัท อาร์.พี.เอนจิเนียริง แอนด์ เซอร์วิส จำกัด
โทรศัพท์: 089-650-7698 , 02-714-4978 คุณกนกดี
Line Account: 0896507698
www.rpsengineering.co.th



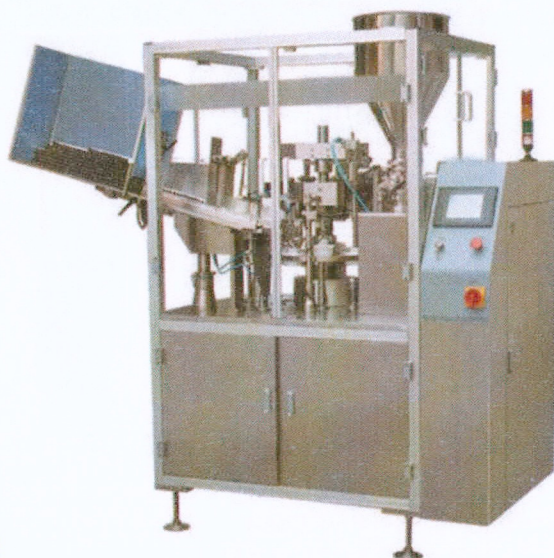
<https://www.rpsengineering.co.th/%E0%B8%82%E0%B9%88%>

Bulk storage tank



Appearance
Identification
Assay
pH
Etc.

Filling



Filling

Minimum fill



Ref: <https://th.grand-packing.com/%E0%B9%81%E0%BB%9A>

เพิ่มเติม



องค์ประกอบในสูตรตำรับ Creams



Oil phase	Water phase
- Active ingredient	- Water soluble active ingredient
- Vegetable/mineral oil	- Emulsifier (O/W)
- Emulsifier (W/O)	- Preservative
- Stiffening agent	- Water/Vehicle
- Emollient	- Humectant (Propylene glycol, glycerol)
- Etc. เช่น Antioxidant, Flavor	- Viscosity inducing agent
	- Etc. เช่น Flavor, Color, Buffer



Emulsifiers

Macromolecular colloids

Surfactants

Finely divided solids

Emulsifiers: Macromolecular colloids

กลไก???



Acacia
(Salt of d-glucuronic acids)

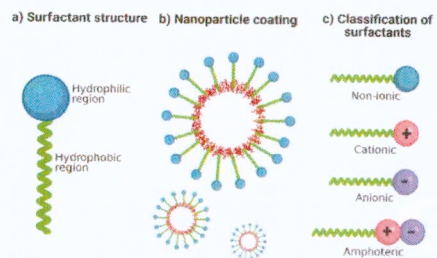


Gelatin (Polypeptides of amino acids)

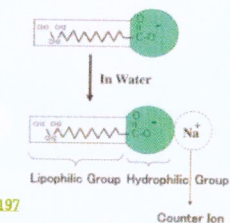
Natural source



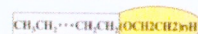
Emulsifiers: Surfactants



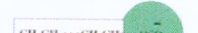
In an amphiphilic structure there are groups with opposite properties, one group that has affinity to water and a group that has affinity to lipids.



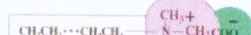
Nonionic Surfactants



Anionic Surfactants



Amphoteric Surfactants



Cationic Surfactants



Materials 2021, 14(12), 3197; <https://doi.org/10.3390/ma14123197>

Y. Nakama, in *Cosmetic Science and Technology*, 2017

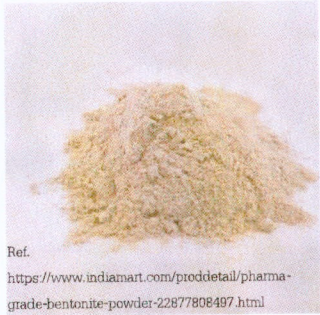


Emulsifiers: Surfactants

ประเภท Surfactants	ตัวอย่าง
Anionic emulsifiers	Sodium Lauryl Sulfate, Triethanolamine stearate, soap e.g. COO-Na^+ , COO-K^+ >>> O/W, Calcium oleate >>> W/O, TEA oleate
Cationic emulsifiers	Quaternary ammonium salts รวมถึง Fatty acid derivative เช่น Dilauryldimethylammonium chloride Cetyl trimethyl ammonium bromide (CTAB)
Amphoteric	Lecithin
Nonionic emulsifiers	Sorbitan ester (Span) Ether esters e.g. Polysorbate (Tween) Fatty acid polyglycol ester or polyethoxylated fatty acid e.g. Polyoxyethylene 40 stearate Glycol esters e.g. Glyceryl monostearate (GMS) Polyoxyethylated fatty alcohols e.g. Polyoxyethylene (4) lauryl ether



Emulsifiers: Finely Divided Solids



Ref.
<https://www.indiamart.com/proddetail/pharma-grade-bentonite-powder-22877808497.html>

Bentonite

(hydrate aluminium silicate)



Veegum
(magnesium aluminium
silicate)

Ref. <https://www.tradekorea.com/product/detail/P321395/Pharmaceutical-Grade-Magnesium-Aluminium-Silicate-Veegum-HV.html>



Antioxidant

ประเภท Antioxidant	ตัวอย่าง
True antioxidant	α -tocopherols, alkyl gallates, butylated hydroxyanisole(BHA), butylated hydroxytoluene (BHT), และ nordihydroguaiaretic acid (NDGA)
Reducing agents	Ascorbic acid, isoascorbic acid, potassium salt of sulfurous acid และ sodium salt of sulfurous acid
Antioxidant synergists	Sequestering agents, chelating agents ตัวอย่าง citric acid, tartaric acid, disodium edetate, lecithin และ thiodipropionic acid

Water soluble antioxidant

: ascorbic acid, metabisulfite, thioglycol

Oil soluble antioxidant

: ascorbyl palmitate, BHT, BHA, propyl gallate, L-tocopherol

With chelating agent

EDTA, citric acid, phosphoric acid, tartaric acid

Antioxidants นิยมใช้ในตำรับผิวหนัง

Antioxidants	Concentration (%)	Synergists
Butylated hydroxy anisole (BHA)	0.005 - 0.01	Citric and phosphoric acids, BHT, NDGA
Butylated hydroxytoluene (BHT)	0.01	Citric and phosphoric acids up to double the weight of BHT and BHA
Propyl gallate	0.005 - 0.15	Citric and phosphoric acid
α -tocopherols	0.01 - 0.1	
Nordihydroguaiaretic acid (NDGA)	0.001 - 0.01	Ascorbic, phosphoric, citric acid (25.5 % NDGA content) and BHA
Hydroquinone	0.05 - 0.1	Lecithin, citric acid and phosphoric acid, BHA, BHT



Humectant

หน้าที่ ???

- ป้องกันการระเหยของน้ำ
- กักเก็บความชื้น
- ป้องกันการเกิดเปลือกตะกอนครีม
- เพิ่ม Consistency ทำให้ทาผิวดีขึ้น
- ทาได้ง่าย
- ลดการเกิดปฏิกิริยาของ stearic acid cream base

Sorbitol solution

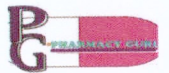
Glycerin

Propylene glycol

Polyethylene glycol

Mannitol

Glucose



Preservatives



Type	ตัวอย่าง
Alcohols	Ethyl, isopropyl, chlorbutol, benzyl, p-chlorophenyl propanediol, B-phenoxy ethyl, bromonitropropanediol (Bronopol)
Acids	Benzoic, dehydroacetic, propionic, sorbic, cinnamic
Essential oils	Anethol, citronellol, engene, vanilla
Mercurials	Phenylmercuric acetate, borate, pitrate, thimerosal (thiomersal)
Phenols	Phenol, cresol, thymol, halogenated derivatives (e.g. p-chloro-m-cresol)
P-hydroxybenzoates	Methy, ethyl, propyl, butyl (parabens)
Quarternary ammonium compound	Benzalkonium chloride, cetylpyridinium chloride, cetrimide
Formaldehyde/formaldehyde donors	Formaldehyde, dimethylol dimethylhydantoin, Dowicil 200
Others	Trichlorodihydroxydiphenyl ether, chlorhexidine gluconate (Hibitane), chloroform, imidazolidinyl urea (Germall 115), sugar, sulfites

<3> Topical and transdermal drug products product quality tests



Universal Test

- Description
- Identification
- Assay
- Impurity

Specific Test

- Uniformity of dosage unit
- Water content
- Microbial Limits
- Antimicrobial preservative content
- Antioxidant content
- Sterility
- pH
- Particle size
- Crystal formation

- Specific Tests for Topically applied semisolid drug product
- Minimum fill
 - Apparent viscosity
 - Uniformity in Containers

Ref. USP41

Specific Tests

In addition to the *Universal Tests* listed previously, the following *Specific Tests* should be considered on a case-by-case basis:

UNIFORMITY OF DOSAGE UNITS

This test is applicable for TDS and for topical dosage forms intended for systemic delivery, or where tight control of the dose is necessary to limit local irritation or undesired systemic exposure, packaged in single-unit containers, such as packets (see *Uniformity of Dosage Units* (905)). The uniformity of dosage units specification is not intended to apply to solutions, suspensions, emulsions, ointments, or gels in single-unit containers intended for local action following external, cutaneous administration.

Table 1. Acceptance Criteria for Microbiological Quality of Nonsterile Dosage Forms (Continued)

Route of Administration	Total Aerobic Microbial Count (cfu/g or cfu/mL)	Total Combined Yeasts/Molds Count (cfu/g or cfu/mL)	Specified Microorganism(s)
Cutaneous use	10 ²	10 ²	Absence of <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g or 1 mL) Absence of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g or 1 mL)
Nasal use	10 ²	10 ²	Absence of <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g or 1 mL) Absence of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g or 1 mL)
Auricular use	10 ²	10 ²	Absence of <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g or 1 mL) Absence of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g or 1 mL)
Vaginal use	10 ²	10 ²	Absence of <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g or 1 mL) Absence of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g or 1 mL) Absence of <i>Candida albicans</i> (1 g or 1 mL)
Transdermal patches (limits for one patch including adhesive layer and backing)	10 ²	10 ²	Absence of <i>Staphylococcus aureus</i> (1 patch) Absence of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 patch) Absence of <i>Staphylococcus aureus</i> (1 g or 1 mL) Absence of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 g or 1 mL) Absence of bile-tolerant Gram-negative bacteria (1 g or 1 mL)