

1018

ผลของเบตาไซโคลเดกซ์ทรินและไฮดรอกซีโพรพิลเบตาไซโคลเดกซ์ทริน

ต่อสารละลายไมนอกซิดิล



นางสาว รัตนา ตันตริ์ตสุนทร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ. ศ. 2539

ISBN 974-633-335-6

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

[17371508

**EFFECTS OF BETA-CYCLODEXTRIN AND
HYDROXYPROPYL-BETA-CYCLODEXTRIN
ON MINOXIDIL SOLUTIONS**

Miss Ruttana Tuntiruttanasoontorn



**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

1996

ISBN 974-633-335-6

Thesis Title Effects of Beta-cyclodextrin and Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin on Minoxidil Solutions
By Miss Ruttana Tuntiruttanasoontorn
Department Pharmacy
Thesis Advisor Associate Professor Suchada Prasertvithyakarn
Thesis Co-Advisor Assistant Professor Chamnan Patarapanich, 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

Ubonthip Nimmannit Chairman
(Associate Professor Ubonthip Nimmannit, Ph.D.)

Suchada Prasertvithyakarn Thesis Advisor
(Associate Professor Suchada Prasertvithyakarn, M.Sc. in Pharm.)

Chamnan Patarapanich Thesis Co-Advisor
(Assistant Professor Chamnan Patarapanich, Ph.D.)

N. Vardhanabhuti Member
(Instructor Nontima Vardhanabhuti, Ph.D.)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

รตนา ตันติรัตนสุนทร : ผลของเบตาไซโคลเดกซ์ทรินและไฮดรอกซีโพรพิลเบตาไซโคลเดกซ์ทริน
ต่อสารละลายไมนออกซิديل (EFFECTS OF BETA-CYCLODEXTRIN AND HYDROXYPROPYL-
BETA-CYCLODEXTRIN ON MINOXIDIL SOLUTIONS) อ. ที่ปรึกษา : รศ. สุชาดา ประเสริฐวิทยา
การ. อ. ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. ดร. ชำนาญ ภัทรพานิช, 180 หน้า. ISBN 974-633-335-6

การศึกษาผลของเบตาไซโคลเดกซ์ทรินและไฮดรอกซีโพรพิลเบตาไซโคลเดกซ์ทรินต่อการละลาย ความคง
ตัวและการซึมผ่านเมมเบรนของไมนออกซิديل จากแผนภาพการละลายพบว่าเบตาไซโคลเดกซ์ทรินเพิ่มการละลายของไม
นออกซิديلโดยการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนแบบ B_5 -type และไฮดรอกซีโพรพิลเบตาไซโคลเดกซ์ทรินเพิ่มการละลาย
แบบ A_L -type การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนตรวจสอบโดยดิฟเฟอเรนเชียลสแกนนิ่งแคลอริเมตรีและอินฟราเรดสเปค
โทรสโคปี อัตราส่วนสตอยชิโอเมตริกของสารประกอบเชิงซ้อนของไซโคลเดกซ์ทรินทั้งสองชนิดมีค่า 1:1 ค่าคงที่ของ
การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (K_c) ระหว่างไมนออกซิديلกับเบตาไซโคลเดกซ์ทรินและไฮดรอกซีโพรพิลเบตาไซโคลเดกซ์
ทรินมีค่า 953.83 และ 207.91 ลิตร/โมล ตามลำดับ ตำรับสารละลายไมนออกซิديل 2% ซึ่งมีเบตาไซโคลเดกซ์ทริน 0, 0.1,
0.4 และ 0.7 %w/v และไฮดรอกซีโพรพิลเบตาไซโคลเดกซ์ทริน 0, 5.0, 10.0, 15.0 และ 20.0 %w/v ได้เตรียมขึ้นโดยใช้
แอลกอฮอล์และโพพิลีนไกลคอลในปริมาณที่เหมาะสม หลังจากเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้องและ 70 องศาเซลเซียส และ
ประเมินจลนศาสตร์ของการเสื่อมสลายโดยปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง พบว่าค่าคงที่อัตราการเสื่อมสลาย (k) มีค่าน้อยมากจนไม่
มีนัยสำคัญ พบว่าสารละลายที่เก็บไว้ที่ 70 องศาเซลเซียส นาน 2 สัปดาห์ มีสีเหลืองเกิดขึ้น แสดงว่าไซโคลเดกซ์ทรินใน
ความเข้มข้นที่ศึกษาไม่สามารถป้องกันการเปลี่ยนสีของสารละลายได้ การประเมินการซึมผ่านในหลอดทดลองผ่านหนัง
หมูแรกเกิด โดยใช้ฟรานซ์ดิฟฟิวชันเซลล์ที่คัดแปลงของทุกตำรับเทียบกับผลิตภัณฑ์รีเทน ผลปรากฏว่าไซโคลเดกซ์ทริน
ทั้ง 2 ชนิด ลดอัตราการซึมผ่านและปริมาณที่ซึมผ่านสะสมที่เวลา 12 และ 24 ชั่วโมง

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา เกสัชกรรม
สาขาวิชา เกสัชกรรม
ปีการศึกษา 2538

ลายมือชื่อนิติ รัตนา ตันติรัตนสุนทร
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

#C775121 : MAJOR PHARMACY
KEY WORD: MINOXIDIL / BETA-CYCLODEXTRIN / HYDROXYPROPYL-BETA-
CYCLODEXTRIN

RUTTANA TUNTIRUTTANASOONTORN : EFFECTS OF BETA-CYCLODEXTRIN
AND HYDROXYPROPYL-BETA-CYCLODEXTRIN ON MINOXIDIL SOLUTIONS.

THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. SUCHADA PRASERTVITHYAKARN, THESIS

CO-ADVISOR : ASSIS. PROF. CHAMNAN PATARAPANICH, Ph. D., 180 pp.

ISBN 974-633-335-6

The effects of beta-cyclodextrin (β -CD) and hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HP- β -CD) on solubility, stability and membrane permeation of minoxidil were investigated. From the solubility diagrams showed that β -CD increased minoxidil solubility by B_S - type complex formation while HP- β -CD gave A_L -type complex formation. The existence of complexes was confirmed by differential scanning calorimetry (DSC) and IR spectroscopy. The stoichiometric ratio of the complexes with both β -CD and HP- β -CD was 1:1. The formation constants (K_c) between minoxidil and β -CD and HP- β -CD were 953.83 and 207.91 l/mol, respectively. Minoxidil 2% solutions containing 0, 0.1, 0.4 and 0.7 %w/v of β -CD and 0, 5.0, 10.0, 15.0 and 20.0 %w/v of HP- β -CD were formulated with appropriate volumes of alcohol and propylene glycol. After storage at room temperature and 70°C, the degradation kinetic was determined by first-order approach. The degradation rate constants (k) at room temperature and at 70°C of all solutions were negligible, but the yellow coloration occurred in the solutions at 70°C after 2 weeks. This suggested that cyclodextrin in concentration range studied could not prevent the color change of minoxidil solutions. The in vitro permeation through newborn pig skin using Modified Franz diffusion cell apparatus of all formulations and the commercial solution, Regaine[®] was evaluated. The results indicated that both cyclodextrins decreased the flux and percent cumulative amounts of minoxidil permeated at 12 and 24 hours.

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....

สาขาวิชา.....เภสัชกรรม.....

ปีการศึกษา..... 2538

ลายมือชื่อนิสิต..... Ruttana Tuntiruttanasoontorn

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... Suchada Prasertvithyakarn

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... Channa Patrapanich



ACKNOWLEDGEMENTS

This thesis would never have succeeded without the assistance of several people. I will always be grateful for their suggestions, helps and supports.

My advisor, Associate Professor Suchada Prasertvithyakarn has given her time and effort to assist me throughout this study. Her invaluable advice, guidance, patience, kindness, encouragement and understanding are also deeply appreciated. Certainly, without her help this thesis would have never become a reality. No words can express my gratitude for the contribution she has made.

I am also deeply thankful to Dr. Chamnan Patarapanich, my co-advisor for his kindness and invaluable advice.

Special thanks are extended to grants from the Graduate School, Department of Pharmacy and the Government Fund through Chulalongkorn University. Also, I would like to thank all the faculty members in the Department of Pharmacy and all my friends for their assistances and encouragement .

Above of all, I would like to express my sincere and deepest grateful to my family, especially, my parents for giving me the education opportunity, continuous support, love, understanding and their encouragement.

Finally, I would like to express my thanks to all of those whose name have not been mentioned and those who in one way or another have helped to make this thesis a reality.

CONTENTS

ABSTRACT [THAI].....	iv
ABSTRACT [ENGLISH].....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	ix
LIST OF FIGURES.....	xi
LIST OF ABBREVIATIONS.....	xii
CHAPTER	
I INTRODUCTION.....	1
II LITERATURE REVIEW.....	4
Minoxidil.....	4
Cyclodextrins.....	9
Cyclodextrin inclusion compounds.....	15
Phase solubility diagram.....	19
Drug stability and chemical kinetics.....	23
In vitro skin permeation.....	24
III EXPERIMENTAL METHODOLOGY.....	30
Materials.....	30
Membranes.....	31
Equipments.....	31
Methods.....	32
Solubility studies.....	32
Preparation of minoxidil-CDs solid complexes.....	32
Investigation of the minoxidil-CDs complexes.....	33
Formulation of minoxidil solutions.....	34

Effects of CDs on minoxidil solutions.....	34
HPLC assay.....	37
IV RESULTS AND DISCUSSION.....	40
V CONCLUSIONS.....	78
REFERENCES.....	80
APPENDICES.....	89
VITA.....	180



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

TABLE	PAGE
1. Physical properties of the CDs and some derivatives.....	12
2. Solvent compositions of minoxidil solutions containing propylene glycol, ethanol USP and purified water and solubility characteristics after storage under various conditions.....	50
3. The formulae of minoxidil solutions containing various concentrations of CDs.....	52
4. Degradation rate constants (k) at room temperature and at 70°C of minoxidil solutions formulae Rx 2-10.....	57
5. Average normalized fluxes of minoxidil through newborn pig skin and percent cumulative amounts of minoxidil in receiver compartment.....	62
6. Duncan's new multiple range test of average normalized fluxes of minoxidil from the commercial minoxidil solution, Regaine® (Rx 1) and minoxidil solutions containing various concentrations of β -CD (Rx 2-5) through newborn pig skin.....	65
7. Duncan's new multiple range test of average normalized fluxes of minoxidil from the commercial minoxidil solution, Regaine® (Rx 1) and minoxidil solutions containing various concentrations of HP- β -CD (Rx 6-10) through newborn pig skin.....	66
8. Duncan's new multiple range test of average normalized fluxes of minoxidil from minoxidil solutions formulae Rx 1-10 through newborn pig skin.....	67

TABLE**PAGE**

9.	Duncan's new multiple range test of percent cumulative amounts of minoxidil in receiver compartment at 12 hours of the commercial minoxidil solution, Regaine [®] (Rx 1) and minoxidil solutions containing various concentrations of β -CD (Rx 2-5).....	70
10.	Duncan's new multiple range test of percent cumulative amounts of minoxidil in receiver compartment at 12 hours of the commercial minoxidil solution, Regaine [®] (Rx 1) and minoxidil solutions containing various concentrations of HP- β -CD (Rx 6-10).....	71
11.	Duncan's new multiple range test of percent cumulative amounts of minoxidil in receiver compartment at 12 hours of minoxidil solutions formulae Rx 1-10.....	73
12.	Duncan's new multiple range test of percent cumulative amounts of minoxidil in receiver compartment at 24 hours of the commercial minoxidil solution, Regaine [®] (Rx 1) and minoxidil solutions containing various concentrations of β -CD (Rx 2-5).....	75
13.	Duncan's new multiple range test of percent cumulative amounts of minoxidil in receiver compartment at 24 hours of the commercial minoxidil solution, Regaine [®] (Rx 1) and minoxidil solutions containing various concentrations of HP- β -CD (Rx 6-10).....	76
14.	Duncan's new multiple range test of percent cumulative amounts of minoxidil in receiver compartment at 24 hours of minoxidil solutions formulae Rx 1-10.....	77

LIST OF FIGURES

FIGURE	PAGE
1. Structure of minoxidil.....	4
2. The structure and numbering of the atoms of β -CD.....	10
3. Schematic representation of the A-type phase diagram.....	20
4. Schematic representation of the B-type phase diagram.....	20
5. Schematic representation of Franz diffusion cell.....	25
6. Microscopic vertical section of skin.....	27
7. Phase solubility diagram of minoxidil in water with CDs at 30°C.....	41
8. The DSC thermograms of minoxidil, β -CD, minoxidil- β -CD complex, minoxidil- β -CD physical mixture.....	45
9. The DSC thermograms of minoxidil, HP- β -CD, minoxidil-HP- β -CD complex, minoxidil-HP- β -CD physical mixture.....	46
10. The IR spectra of minoxidil, β -CD, minoxidil- β -CD complex.....	47
11. The IR spectra of minoxidil, HP- β -CD, minoxidil-HP- β -CD complex.....	48
12. The HPLC chromatograms of standard solutions of minoxidil.....	53
13. The calibration curve of standard solutions of minoxidil.....	55
14. The HPLC chromatograms of the sample solutions of minoxidil	59
15. Average normalized fluxes of minoxidil through newborn pig skin.....	63
16. Percent cumulative amounts of minoxidil in receiver compartments at 12 hours and 24 hours.....	64

LIST OF ABBREVIATIONS

ANOVA	=	analysis of variance
°C	=	degree Celcius
CD	=	cyclodextrin
CDs	=	cyclodextrins
β-CD	=	β-cyclodextrin
α-CD	=	α-cyclodextrin
γ-CD	=	γ-cyclodextrin
cm ²	=	square centimetre
conc ⁿ	=	concentration
cv	=	coefficient of variation
Eq.	=	equation
h	=	membrane thickness
\bar{h}	=	average membrane thickness
HP-β-CD	=	hydroxypropyl-β-cyclodextrin
HPLC	=	high performance liquid chromatography
J _{ss}	=	steady state flux
l/mol	=	litre/mole
M	=	molar
mcg	=	microgram
mg	=	milligram
min	=	minute
ml	=	millilitre
μm	=	micrometre
mol/l	=	mole/litre
PAR	=	peak area ratio

r	=	correlation coefficient
r^2	=	coefficient of determination
rpm	=	revolutions per minute
SD	=	standard deviation
TLC	=	thin layer chromatography
UV	=	ultraviolet
v/v	=	volume by volume
w/v	=	weight by volume



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย