

ผลของสารลดแรงดึงผิวต่อการปลดปล่อยไนเฟลพินจากเจลพลูโรนิคเอฟ-127



นาย อัยภูวงศ์ พลนอก

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ภาควิชาเภสัชกรรม
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2537

ISBN 974-584-194-3

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

T 1170270X

EFFECT OF SURFACTANTS ON NIFEDIPINE RELEASE
FROM PLURONIC F-127 GEL

MISTER ASSADANG POLNOK

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

1994

ISBN 974-584-194-3



Thesis Title Effect of Surfactants on Nifedipine Release from
Pluronic F-127 Gel

By Mr. Assadang Polnok

Department Pharmacy

Thesis Advisor Associate Professor Suchada Prasertvitthyakarn
M.Sc. in Pharm.

Thesis Co-Advisor Associate Professor Waraporn Suwakul
M.Sc. in Pharm.

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

Thavom Vajrabhaya Dean of Graduate School
(Professor Thavom Vajrabhaya, Ph.D.)

Thesis Committee

Ubonthip Nimmanit Chairman

(Associate Professor Ubonthip Nimmanit, Ph.D.)

Suchada Prasertvitthyakarn Thesis Advisor

(Associate Professor Suchada Prasertvitthyakarn, M.Sc. in Pharm.)

Waraporn Suwakul Thesis Co-Advisor

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

Paranee Thanomkiat Member

(Associate Professor Paranee Thanomkiat, M.Sc. in Pharm.)



พิมพ์ต้นฉบับบทความวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

ชื่อบุคคล : พลเอก : ผลของสารลดแรงตึงผิวต่อการปลดปล่อยไนเฟดิพีนจากเจลพลูโรนิคเอฟ-127 (EFFECT OF SURFACTANTS ON NIFEDIPINE RELEASE FROM PLURONIC-127 GEL.) อ.ที่ปรึกษา : รศ.สุชาติ ประเสริฐวิทยาการ, ภ.ม., อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ. วราภรณ์ สุวถล, ภ.ม., 87 หน้า. ISBN 974-584-194-3

การศึกษาผลของสารลดแรงตึงผิว 6 ชนิดต่อการปลดปล่อยไนเฟดิพีนจากเจลพลูโรนิคเอฟ-127 ร้อยละ 35 โดยน้ำหนัก โดยการใช้ เคสซารี-เซียนติฟฟิวชันเซลล์ที่ดัดแปลงในช่วงเวลา 24 ชั่วโมง สารลดแรงตึงผิวที่ใช้คือ บริจ 35 ทวิน 80 โซเดียมลอริลซัลเฟต ไดออกทิลโซเดียมซัลโฟซัคซิเนต เบนซาลโคเนียมคลอไรด์ และคลอเฮกซิดีนไดอะซีเตต พบว่าการปลดปล่อยตัวยาออกจากตำรับทั้งที่มีและไม่มีสารลดแรงตึงผิว เป็นกลไกอันดับศูนย์ ตำรับที่มีร้อยละของการปลดปล่อยไนเฟดิพีนจากเจลพลูโรนิคเอฟ-127 ที่ช่วงเวลา 24 ชั่วโมงที่สูงที่สุดคือ ตำรับที่มีเบนซาลโคเนียมคลอไรด์ ร้อยละ 5 โดยน้ำหนัก ขณะที่ตำรับซึ่งไม่มีสารลดแรงตึงผิว (ตำรับควบคุม) ปลดปล่อยเพียงร้อยละ 33.67 ค่าคงที่อัตราการปลดปล่อยตำรับที่ประกอบด้วยบริจ 35 ทวิน 80 และคลอเฮกซิดีนไดอะซีเตต ร้อยละ 1, 3 และ 5 โดยน้ำหนัก ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับตำรับควบคุม ($P > 0.01$) ตำรับที่มีเบนซาลโคเนียมคลอไรด์ ร้อยละ 5 โซเดียมลอริลซัลเฟต ร้อยละ 3 และ 5 และไดออกทิลโซเดียมซัลโฟซัคซิเนต ร้อยละ 5 มีค่าคงที่อัตราการปลดปล่อยแตกต่างจากตำรับควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของสารลดแรงตึงผิวกับค่าคงที่อัตราการปลดปล่อย พบว่าการเพิ่มความเข้มข้นของโซเดียมลอริลซัลเฟต ไดออกทิลโซเดียมซัลโฟซัคซิเนต และ เบนซาลโคเนียมคลอไรด์ มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับค่าคงที่อัตราการปลดปล่อยของไนเฟดิพีน

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....
สาขาวิชา.....เภสัชกรรม.....
ปีการศึกษา.....25 36.....

ลายมือชื่อนิติ.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

C275024 : MAJOR PHARMACY !!!

KEY WORD: NIFEDIPINE/ SURFACTANT/ PLURONIC F-127

ASSADANG POLNOK : EFFECT OF SURFACTANTS ON NIFEDIPINE RELEASE FROM PLURONIC F-127 GEL. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. SUCHADA PRASERTVITTHYAKARN, M.Sc. in PHARM., THESIS CO ADVISOR : ASSO. PROF. WARAPORN SUWAKUL, M.Sc. in PHARM., 87 pp. ISBN 974-584-194-3

The effect of six surfactants on nifedipine release from 35% W/W Pluronic F-127 gel were studied by using modified Keshary-Chien diffusion cell during 24 hours period. They were Brij 35, Tween 80, sodium lauryl sulfate, dioctyl sodium sulfosuccinate, benzalkonium chloride and chlorhexidine diacetate at 1, 3 and 5% W/W. It was found that the release kinetics of nifedipine from Pluronic F-127 gel preparations with and without surfactants followed zero-order kinetics. The highest average percentage of nifedipine release from Pluronic F-127 at 24 hours period was 47.17% obtained from the preparation containing 5% W/W benzalkonium chloride, while the preparation without surfactant (as control) showed only 33.67%. It was found that there was no statistically significant difference on the release rate constant between the preparations containing 1%, 3% and 5% W/W of Brij 35, Tween 80, and chlorhexidine diacetate and the control preparation ($P > 0.01$). The release rate constants of nifedipine from Pluronic F-127 gel containing 5% benzalkonium chloride, 3%, 5% sodium lauryl sulfate and 5% dioctyl sodium sulfosuccinate were statistically significant difference from the control ($P < 0.01$). The concentrations of sodium lauryl sulfate, dioctyl sodium sulfosuccinate and benzalkonium chloride positively correlated with the release rate constants of nifedipine.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....

สาขาวิชา.....เภสัชกรรม.....

ปีการศึกษา.....2536.....

ลายมือชื่อนิสิต.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....



ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude to my advisor, Associate Professor Sushada Prasertvithyakarn and my co-advisor, Associate Professor Waraporn Suwakul for their supervisions, guidance and encouragement. Their patience and kindness are also deeply appreciated.

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

My appreciation is extended to BASF Corporation (Thailand) for supplying Pluronic F-127 used throughout this study.

Thanks are also due to Chulalongkorn University for granting partial financial support to fulfill this study. To all staff members of the Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, I would like to thank for their kindness and help.

Special thanks are expressed to all my friends in Lampang and Kao-Kha Hospital, for their friendship and helpful computerized supports.

I would like to express my thanks to Mrs. Sanglha Polnok, our daughter, and finally my parents for their eternal love, moral, and encouragement.



CONTENTS

	Page
Thai Abstract	iv
English Abstract	v
Acknowledgements	vi
Contents	vii
List of Tables	viii
List of Figures.....	x
List of Abbreviations	xiii
Chapter	
I Introduction	1
II Review of Literature	4
III Materials and Methods	28
Materials	28
Methods	29
IV Results and Discussion	34
V Conclusions	78
References	80
Appendices	84
Vitae	87

LIST OF TABLES

Table	Page
1 Physical Appearance of Nifedipine - Pluronic F-127 Gels Containing Various Concentrations of Surfactants.....	35
2 Calibration Data of Nifedipine in 1:1 Ethanol : PEG 400 at 332 nm. .	36
3 Amounts of Nifedipine and % Labeled Amounts of Nifedipine Preparations.....	39
4 The Average Percentage of Nifedipine Release from Pluronic F-127 Gel Containing Various Concentrations of Brij 35	40
5 The Average Percentage of Nifedipine Release from Pluronic F-127 Gel Containing Various Concentrations of Tween 80	41
6 The Average Percentage of Nifedipine Release from Pluronic F-127 Gel Containing Various Concentrations of Sodium Lauryl Sulfate	42
7 The Average Percentage of Nifedipine Release from Pluronic F-127 Gel Containing Various Concentrations of Dioctyl Sodium Sulfosuccinate	43
8 The Average Percentage of Nifedipine Release from Pluronic F-127 Gel Containing Various Concentrations of Benzalkonium Chloride	44
9 The Average Percentage of Nifedipine Release from Pluronic F-127 Gel Containing Various Concentrations of Chlorhexidine Diacetate	45

Table	Page
10 The Average Amount of Nifedipine Release from Pluronic F-127 Gel Containing Various Concentrations of Brij 35	54
11 The Average Amount of Nifedipine Release from Pluronic F-127 Gel Containing Various Concentrations of Tween 80	55
12 The Average Amount of Nifedipine Release from Pluronic F-127 Gel Containing Various Concentrations of Sodium Lauryl Sulfate.....	56
13 The Average Amount of Nifedipine Release from Pluronic F-127 Gel Containing Various Concentrations of Dioctyl Sodium Sulfosuccinate	57
14 The Average Amount of Nifedipine Release from Pluronic F-127 Gel Containing Various Concentrations of Benzalkonium Chloride	58
15 The Average Amount of Nifedipine Release from Pluronic F-127 Gel Containing Various Concentrations of Chlorhexidine Diacetate	59
16 Release Rate Constants of Nifedipine from Various Preparations	67
17 Comparison of Rate Constant of Nifedipine Release from Various Concentrations of Surfactants with Control, Using Student's t-test.	68
18 The Correlation between Surfactant Concentrations and Nifedipine Release Rate Constant	76
19 Coefficient of Determination of the Relationship Between Amount Drug Release versus Time, Amount Drug Release versus Time	86

LIST OF FIGURES

Figure	Page
1 Schematic Illustration of Basis Composition of Transdermal Drug Delivery System	7
2 Structural Formula of Poloxamer	11
3 Structural Formula of Nifedipine	13
4 Structural Formula of Benzalkonium Chloride	16
5 Structural Formula of Brij Series	17
6 Structural Formula of Chlorhexidine Diacetate	18
7 Structural Formula of Dioctyl Sodium Sulfosuccinate	19
8 Structural Formula of Sodium Lauryl Sulfate.....	20
9 Structural Formula of Tween Series	21
10 Schematic Illustration of the Modified Diffusion Cell	26
11 Calibration Curve of Nifedipine in 1:1 Ethanol:PEG 400	37
12 Percent Release - Time Profile of Nifedipine - Pluronic F-127 Gel Containing Various Concentration of Brij 35	46
13 Percent Release - Time Profile of Nifedipine - Pluronic F-127 Gel Containing Various Concentrations of Tween 80	47

Figure	Page
14 Percent Release - Time Profile of Nifedipine - Pluronic F-127 Gel Containing Various Concentrations of Sodium Lauryl Sulfate.....	48
15 Percent Release - Time Profile of Nifedipine - Pluronic F-127 Gel Containing Various Concentrations of Dioctyl Sodium Sulfosuccinate	49
16 Percent Release - Time Profile of Nifedipine - Pluronic F-127 Gel Containing Various Concentrations of Benzalkonium Chloride	50
17 Percent Release - Time Profile of Nifedipine - Pluronic F-127 Gel Containing Various Concentrations of Chlorhexidine Diacetate	51
18 Amount Release - Time Profile of Nifedipine - Pluronic F-127 Gel Containing Various Concentration of Brij 35	60
19 Amount Release - Time Profile of Nifedipine - Pluronic F-127 Gel Containing Various Concentrations of Tween 80	61
20 Amount Release - Time Profile of Nifedipine - Pluronic F-127 Gel Containing Various Concentrations of Sodium Lauryl Sulfate.....	62
21 Amount Release - Time Profile of Nifedipine - Pluronic F-127 Gel Containing Various Concentrations of Dioctyl Sodium Sulfosuccinate	63
22 Amount Release - Time Profile of Nifedipine - Pluronic F-127 Gel Containing Various Concentrations of Benzalkonium Chloride	64

Figure	Page
23 Amount Release - Time Profile of Nifedipine - Pluronic F-127 Gel Containing Various Concentrations of Chlorhexidine Diacetate	65
24 Effect of Concentration of Brij 35 on Nifedipine Release Rate Constant. Plot of Rate Constant versus Concentration of Brij 35	70
25 Effect of Concentration of Tween 80 on Nifedipine Release Rate Constant. Plot of Rate Constant versus Concentration of Tween 80 ...	71
26 Effect of Concentration of Dioctyl Sodium Sulfosuccinate on Nifedipine Release Rate Constant. Plot of Rate Constant versus Concentrations of Dioctyl Sodium Sulfosuccinate	72
27 Effect of Concentration of Sodium Lauryl Sulfate on Nifedipine Release Rate Constant. Plot of Rate Constant versus Concentration of Sodium Lauryl Sulfate	73
28 Effect of Concentration Of Benzalkonium Chloride on Nifedipine Release Rate Constant. Plot of Rate Constant versus Concentration of Benzalkonium Chloride	74
29 Effect of Concentration Of Chlorhexidine Diacetate on Nifedipine Release Rate Constant. Plot of Rate Constant versus Concentration of Chlorhexidine Diacetate	75
30 Scanning Curve of Nifedipine in 1:1 Ethanol:PEG 400 by UV Spectrophotometer	85

LIST OF ABBREVIATIONS

$^{\circ}\text{C}$	=	degree Celsius
mcg	=	microgram
mg	=	milligram
g	=	gram
ml	=	millilitre
nm	=	nanometre
cm	=	centimetre
sq.cm.	=	square centimetre
conc.	=	concentration
hr.	=	hour
PEG	=	polyethylene glycol
EtOH	=	ethanol
S.D.	=	standard deviation
C.V.	=	coefficient of variation
%W/W	=	percentage by weight