

การพัฒนาาระบบนำส่งยาทางผิวหนังของไนเฟดีปีน โดยใช้สารก่อเจลเป็นแมทริกซ์

นายอารมย์ ตั้ตตะวะศาสตร์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2535

ISBN 974-581-612-4

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I 217 124 26

DEVELOPMENT OF NIFEDIPINE TRANSDERMAL DRUG DELIVERY
SYSTEM USING GELLING AGENTS AS MATRICES

Mr. Arom Tattawasart

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Manufacturing Pharmacy

Graduate School

Chulalongkorn University

1992

ISBN 974-581-612-4

Thesis Title Development of Nifedipine Transdermal
Drug Delivery System Using Gelling
Agents as Materices.

By Mr. Arom Tattawasart

Department Manufacturing Pharmacy

Thesis Advisor Assoc.Prof. Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D.

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

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

Thesis Committe

Poj Kulvanich
..... Chairman
(Assistant Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

Garnpimol C. Ritthidej
..... Thesis Advisor
(Associate Professor Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D.)

Parunee Thanomkiat
..... Member
(Associate Professor Parunee Thanomkiat)

Ubolthip Nimmannit
..... Member
(Associate Professor Ubolthip Nimmannit, Ph.D.)

Phensri Thongnopnua
..... Member
(Associate Professor Phensri Thongnopnua, Ph.D.)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

อารมย์ ตัตตะวะศาสดร์ : การพัฒนาระบบนำส่งยาทางผิวหนังของไนเฟดิพิน โดยใช้สารก่อก้อนเป็นแมทริกซ์ (DEVELOPMENT OF NIFEDIPINE TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM USING GELLING AGENTS AS MATRICES) อ.ที่ปรึกษา รศ.ดร. กาญจน์พิมพ์ ฤทธิเดช, 225 หน้า. ISBN 974-581-612-4

การพัฒนาระบบนำส่งยาในเฟดิกินทางผิวหนัง โดยใช้สารก่อก้อน 2 ชนิด คือ สารก่อก้อนชนิดชอบน้ำ ได้แก่ Pluronic F-127 และสารก่อก้อนชนิดไม่ชอบน้ำ ได้แก่ Aerosil A-200 ในการพัฒนาตำรับยาได้ใช้สารช่วยอื่น ๆ ร่วมด้วย เพื่อปรับปรุงคุณสมบัติทางกายภาพของตำรับยา ได้แก่ organic modifiers คือ glycerol และ propylene glycol ตัวทำละลายร่วม คือ polyethylene glycol 400 และสารช่วยเพิ่มความแข็ง คือ Aerosil A-200 และ hydroxypropylmethyl cellulose ตำรับยาซึ่งมีคุณสมบัติทางกายภาพที่เหมาะสมที่ได้รับการคัดเลือกแล้ว จะนำมาศึกษาการแทรกซึมของยาผ่านผิวหนังใน in vitro ด้วย modified Keshery-Chien diffusion cell โดยใช้ผิวหนังของลูกหมูเป็นเครื่องกัน

ผลการทดลองพบว่า สารก่อก้อนทั้งสองชนิดสามารถปลดปล่อยยา nifedipine อย่างช้า ๆ เป็นเวลานานกว่า 24 ชั่วโมง กลไกการปลดปล่อยยาของสารก่อก้อนทั้งสองชนิด คาดว่าเป็น non-diffusion mechanism ในตำรับยาที่ใช้สารก่อก้อนชนิดชอบน้ำเป็นแมทริกซ์ พบว่า ตำรับยาที่มี organic modifier ผสมอยู่ในความเข้มข้นที่สูง จะมีอัตราการแทรกซึมของยาสูงกว่าตำรับที่ใช้ความเข้มข้นต่ำ และตำรับยาที่มีทั้ง organic modifier และตัวทำละลายร่วมเป็นส่วนผสม จะพบว่าตำรับยาที่มีตัวทำละลายร่วมในความเข้มข้นต่ำกว่าจะมีการแทรกซึมของยาผ่านผิวหนังในอัตราที่สูงกว่าสำหรับตำรับยาที่ใช้สารก่อก้อนชนิดไม่ชอบน้ำเป็นแมทริกซ์ พบว่า อัตราการแทรกซึมของยาผ่านผิวหนังจะสูงในตำรับที่มี organic modifier ผสมอยู่ในความเข้มข้นต่ำ ตำรับยาที่มี organic modifier และตัวทำละลายร่วมเป็นส่วนผสม อัตราการแทรกซึมของยาจะสูงเมื่อมีความเข้มข้นของตัวทำละลายร่วมสูง แต่ในตำรับที่มี organic modifier เป็น glycerol พบว่า จะให้ผลตรงข้าม สำหรับตำรับที่มีสารช่วยทั้งสามชนิดผสมอยู่ พบว่า สารช่วยเพิ่มความแข็งจะทำให้อัตราการแทรกซึมของยาผ่านผิวหนังลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับตำรับที่ไม่มีสารช่วยเพิ่มความแข็ง โดยสรุปพบว่าตำรับยาที่ให้อัตราการแทรกซึมของยา nifedipine ผ่านผิวหนังสูงสุด คือ ตำรับยาที่ประกอบด้วย Pluronic F-127 ร้อยละ 50 โดยน้ำหนัก glycerol ร้อยละ 10 โดยน้ำหนัก และ Aerosil A-200 ร้อยละ 6 โดยน้ำหนัก ตำรับนี้จะมีรูปแบบของการปลดปล่อยยาเป็นแบบ zero order kinetic model แมทริกซ์ที่เกิดขึ้นจากตำรับนี้สามารถควบคุมการปลดปล่อยยาในอัตราที่สูงและคงที่ตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา ซึ่งสามารถนำไปปรับปรุงเป็นตำรับยาในเฟดิกินเพื่อรักษาอาการ Angina pectoris หรือความดันโลหิตสูงโดยใช้เพียงวันละหนึ่งครั้ง

ภาควิชา เภสัชอุตสาหกรรม
สาขาวิชา เภสัชอุตสาหกรรม
ปีการศึกษา 2534

ลายมือชื่อนิติ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

C275158 : MAJOR INDUSTRIAL PHARMACY

KEY WORD : NIFEDIPINE/TRANSDERMAL MATRIX SYSTEM/GELLING AGENT

AROM TATTAWASART : DEVELOPMENT OF NIFEDIPINE TRANSDERMAL DRUG

DELIVERY SYSTEM USING GELLING AGENTS AS MATRICES. THESIS ADVISOR :

ASSOC.PROF. GARNPIMOL C. RITHIDEJ, Ph.D. 225 PP.

ISBN 974-581-612-4

Nifedipine transdermal drug delivery systems were developed by using Pluronic F-127 as hydrophilic gelling agent and Aerolsil A-200 hydrophobic gelling agent. Organic modifiers; glycerol, propylene glycol; co-solvent : polyethylene glycol 400; and thickening agent : Aerosil A-200, hydroxypropylmethyl cellulose were used varying concentrations to modify the physical characteristics of both types of gel matrices. The desired preparations, suitable physical appearance gel matrices, were assessed the in-vitro skin permeation of nifedipine by using modified Keshary-Chien diffusion cells, miniature pig's skin as barriers, and HPLC method. The release mechanism and effects of additives were elucidated.

The results indicated that Pluronic F-127 gel matrices and Aerosil A-200 gel matrices could exhibit sustained release of nifedipine over 24 hours. The possibility of nifedipine release mechanism of both types of gel matrices would be non-diffusion. For hydrophilic gel matrices, the preparations composed of high concentration of organic modifier provided greater skin permeation rate than the preparations composed of low concentration of modifier. For the preparations contained both organic modifier and co-solvent, the higher concentration of co-solvent-containing preparations exhibited greater skin permeation rate than the lower concentration of co-solvent-containing preparations. For the hydrophobic gel matrices, the higher skin permeation rate was achieved from the low concentration of organic modifier containing preparations. The skin permeation rate achieved from the preparations contained both of organic modifier and co-solvent was high for the preparation contained high concentrations of polyethylene glycol 400 and propylene glycol. However, the skin permeation rate was slow for the preparation contained high concentrations of polyethylene glycol 400 and glycerol. The thickening agent containing preparations retarded the skin permeation rate compared to no thickening agent containing preparations. In summary, the preparation with highest skin permeation rate studied composed of 50% w/w Pluronic F-127, 10% w/w glycerol and 6% w/w Aerosil A-200. The skin permeation kinetic and release mechanism of this gel matrices was zero order kinetic model and non-diffusion or erosion of matrix, respectively. This gel matrix could control and exhibit a constant and high skin permeation rate over periods of study that could be used to modified for a-once-daily medication of angina pectoris and/or hypertension.

ภาควิชา เกษัชอุตสาหกรรรม
สาขาวิชา เกษัชอุตสาหกรรรม
ปีการศึกษา 2534

ลายมือชื่อนิติ *Arum Tattawasart*
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา *Garnpimol C. Rithidej*
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

ACKNOWLEDEMENTS

I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor, Associate Professor Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D. for her helpful advices invaluable, guidance, and encouragement throughout my studies. Her patience, kindness and understanding are also deeply appreciated.

A special thank is extended to all the members of thesis committees, I wish to appreciate for their valuable suggestions and discussions.

My grateful appreciation is expressed to BASF Wyandotte Corporation for his kindly supporting of Pulronic F-127 used through out this study.

To Bayer A.G. Leverkusen for his kindly supporting of Nifedipine used through this study.

I am particularly indebted to the graduate school, Chulalongkorn University for granting partial financial support to fulfill this project.

My thanks are extended to all my fellow graduate students for their kind assistance and great encouragement.

Finally, I would like to express my infinite thanks and deepest gratitude to my mother, my dear wife, Unchalee Tattawasart, my daughter and my son for their endless love, care, understanding and encouragement.

CONTENTS

	PAGE
ABSTRACT (THAI)	IV
ABSTRACT (ENGLISH)	V
ACKNOWLEDGEMENTS	VI
LIST OF TABLES	VIII
LIST OF FIGURES	XII
CHAPTER	
I INTRODUCTION	1
II MATERIALS AND METHOD	60
III RESULTS	85
IV DISCUSSION AND CONCLUSION	158
REFERENCES	170
APPENDICES	184
VITAE	211

LIST OF TABLES

TABLE		PAGE
1	Current Commercial Transdermal Drug Delivery Systems and Their Components	8
2	Current Commercial Nifedipine Dosage Forms Available in Thailand (from TIMS vol. 2 No. 3 1991)	22
3	Physicochemical Characteristics of Pluronic F (from BASF)	30
4	Formulas of 30% w/w Pluronic F-127 Gel Matrices	65
5	Formulas of 40% w/w Pluronic F-127 Gel Matrices	66
6	Formulas of 50% w/w Pluronic F-127 Gel Matrices	67
7	Formulas of 20% w/w Aerosil A-200 Gel Matrices	68
8	Formulas of 30% w/w Aerosil A-200 Gel Matrices	69
9	Formulas of Combination of Pluronic F-127 and Aerosil A-200 Gel Matrices	70
10	The Solubilities of Nifedipine in Water and Other Solvents at 37 ^o	86

LIST OF TABLES (cont.)

TABLE		PAGE
11	Physical Characteristics Obtained from 30% w/w Pluronic F-127 Gel Matrices	88
12	Physical Characteristics Obtained from 40% w/w Pluronic F-127 Gel Matrices	89
13	Physical Characteristics Obtained from 50% w/w Pluronic F-127 Gel Matrices	90
14	Physical Characteristics Obtained from 20% w/w Aerosil A-200 Gel Matrices	82
15	Physical Characteristics Obtained from 30% w/w Aerosil A-200 Gel Matrices	93
16	Physical Characteristics Obtained Combination of Pluronic F-127 30-50% w/w, and Aerosil A-200 2-10% w/w Gel Matrices	95
17	The Desired Preparations of Nifedipine-TDDs Using Pluronic F-127 Gel as Drug Carrier	96
18	The Desired Preparation of Nifedipine-TDDs Using Aerosil A-200 Gel as Drug Carrier	97
19	Physical Characteristics Obtained from Desired Nifedipine-TDDs Preparations Using Pluronic F-127 Gel as Drug Carrier	98

LIST OF TABLES (cont.)

TABLE		PAGE
20	Physical Characteristics Obtained from Desired Nifedipine-TDDs preparations Using Aerosil-A-200 Gel as Drug Carrier	99
21	The Average Time to Disperse of Mauve Coloration from The Permanganate Crystal Obtained from Each <i>in-vitro</i> Permeation Apparatus	101
22	The Temperature of Elution Medium and Water in Water Jacket Obtained from each Diffusion Cell by Controlling with Individual External Thermostatatic Plate at Various Degree of Adjustable Knob	103
23	The Average Cumulative Amount of Nifedipine per Surface Area of Pig's Skin (mcg/cm^2) Permeated from Nifedipine Saturated Solution of <i>in-vitro</i> Skin Permeation Experiments (n = 3)	109
24	The Average Cumulative Amount of Nifedipine per Surface Area of Pig's Skin (mcg/cm^2) Permeated from Nifedipine-TDDs using Pluronic F-127 Gel as Drug Carrier by <i>in-vitro</i> Skin Permeation Experiments (n = 3)	114

LIST OF TABLES (cont.)

TABLE		PAGE
25	The Average Cumulative Amount of Nifedipine per Surface Area of Pig's Skin (mcg/cm^2) Permeated from Nifedipine-TDDs using Aerosil A-200 Gel as Drug Carrier by <i>in-vitro</i> Skin Permeation Experiments ($n = 3$)	136
26	The Correlation Coefficient of Nifedipine Saturate Solution and Nifedipine-TDDs Preparations [A] : Avg Cum Permeation Amount of NFP per Surface Area [Qs] vs Time [B] : Log Remained Amount of NFP per Surface Area [RQs] vs Time [C] : Avg Cum Permeation Amount of NFP per surface Area [Qs] vs Square Root Time	137
27	The Analysis of Permeation Kinetic and Mechanism of Nifedipine Following Linear Regression for Each Preparation	138

LIST OF FIGURES

FIGURE		PAGE
1	Schematic Illustration of A Generic Transdermal Delivery System	6
2	Structure Formula of Nifedipine	15
3	Photo-oxidation of Nifedipine under Ultraviolet and Daylight Exposure	16
4	Structure Formula of Poloxamer:Pluronic F-127 a, c = 35; b = 30	26
5	Structure Formula of Aerosil	39
6	Schematic Illustratio of Horizontal and Vertical Diffusion Cells	53
7	Schematic Illustration of Franz Vertical Diffusion Cells	56
8	Schematic Illustration of Valia-Chien Horizontal Diffusion Cells	58
9	Schematic Illustration of Mold Pressed Machine	73
10	Schematic Illustration of the Modified Diffusion Cell Used in this Study Compared with Keshary-Chien Diffusion Cells	76

LIST OF FIGURES (cont.)

FIGURE	PAGE
11	104
UV-Scanning Curve of Nifedipine (NFP) and 4-Dimethylaminobenzaldehyde (IS) in Methanol by UV-Spectrophotometer. NFP = 39.68 ug/ml; IS = 4.03 ug/ml. Maximum Absorbance of NFP at 341,237 nm; IS at 358 and 242.5 nm	
12	106
High Performance Liquid Chromatogram of Nifedipine (NFP) and 4-Dimethylaminobenzaldehyde (IS) at 238 nm. Each Sample Contained Fixed Concentration of IS as 0.12 ug/ml with Various Concentrations of NFP; [A] 0.04 ug/ml; [B] 0.06 ug/ml and [C] 0.08 ug/ml	
13	107
Calibration Curve of Nifedipine (NFP) - Internal Standard (IS) Peak Area Ratio as A Function of NFP Concentration Range of 0.02 - 0.24 ug/ml Determined by HPLC at 238 nm UV Detector ($Y = 0.75981x + 0.000768$ R-square = 0.9982 n = 2)	
14	110
Drug Permeation-Time Profile of Nifedipine [mcg/cm^2] from Saturated Solution [$Y = 0.0060X + 0.0834$, R-square = 0.9344 n = 3]	

LIST OF FIGURES (cont.)

FIGURE		PAGE
15	First-Order Plot of Nifedipine Permeation [mcg/cm ²] from Saturated Solution. [Y = 0.035X - 1.063 R-square = 0.8034 n = 3]	111
16	Higuchi's Plot of Nifedipine Permeation [mcg/cm ²] from Saturated Solution. [Y = 0.0356X + 0.0411, R-square = 0.9789 n = 3]	112
17	Drug Permeation-Time Profile of Nifedipine [mcg/cm ²] from P01 and P02 Contained Aerosil A-200 3% w/w and 6% w/w, Respectively. [P01 : Y = 1.8894X - 4.5295, R-square = 0.9717; P02 : Y = 1.9842X - 5.9247, R-square = 0.9433]	115
18	Drug Permeation-Time Profile of Nifedipine [mcg/cm ²] from P03 and P04 Contained Glycerol 10% w/w and 7.5% w/w, Respectively. [P03 : Y = 8.1598X - 18.8938 R-square = 0.9735; P04 : Y = 0.2896X + 1.0423 R-square = 0.9250]	116

LIST OF FIGURES (cont.)

FIGURE		PAGE
19	Drug Permeation-Time Profile of Nifedipine [mcg/cm ²] from P05 and P06 Contained PEG 400 10% w/w and 15% w/w, Respectively. [P05 : Y = 0.4692 + 0.9532, R-square = 0.9694; P06 : Y = 0.2136X + 0.4758, R-square = 0.5954]	117
20	Drug Permeation-Time Profile of Nifedipine [mcg/cm ²] Compared P01, P02 vs P03, P04	118
21	Drug Permeation-Time Profile of Nifedipine [mcg/cm ²] Compared P01, P02 vs P05, P06	119
22	Drug Permeation-Time Profile of Nifedipine [mcg/cm ²] Compared P01, P02 vs P03, P04 vs P05, P06	120
23	Drug Permeation-Time Profile of Nifedipine [mcg/cm ²] Compared P02 vs P04 vs P05, P06 ...	121

LIST OF FIGURES (cont.)

FIGURE	PAGE
<p>24 Drug Permeation-Time Profile of Nifedipine [mcg/cm²] from P07 and P08 Contained Propylene glycol 10% w/w and 7.5% w/w, Respectively. [P07 : Y = 0.1811X + 1.0806, R-square = 0.9872; P08 : Y = 0.1175X + 0.8409, R-square = 0.9825]</p>	122
<p>25 Drug Permeation-Time Profile of Nifedipine [mcg/cm²] from P09 and P10 contained PEG 400 10% w/w and 15% w/w, Respectively. [P09 : Y = 0.6893X + 1.6133, R-square = 0.9870; P10 : Y = 0.0574X + 0.5159, R-square = 0.9596]</p>	123
<p>26 Drug Permeation-Time Profile of Nifedipine [mcg/cm²] Compared P01, P02 vs P07, P08</p>	124
<p>27 Drug Permeation-Time Profile of Nifedipine [mcg/cm²] Compared P01, P02 vs P09, P10</p>	125
<p>28 Drug Permeation-Time Profile of Nifedipine [mcg/cm²] Compared P01, P02 vs P07, P08 vs P09, P10</p>	126

LIST OF FIGURES (cont.)

FIGURE		PAGE
29	Drug Permeation-Time Profile of Nifedipine [mcg/cm ²] Compared P02 vs P08, vs P09, P10	127
30	Drug Permeation-Time Profile of Nifedipine [mcg/cm ²] Compared P01, P02 vs P03, P04 vs P07, P08	128
31	Drug Permeation-Time Profile of Nifedipine [mcg/cm ²] Compared P01, P02 vs P05, P06 vs P09, P10	129
32	Drug Permeation-Time Profile of Nifedipine [mcg/cm ²] Compared P01, P02 vs P03, vs P05, vs P07 vs P09	130
33	Drug Permeation-Time Profile of Nifedipine [mcg/cm ²] from A01 and A02 Contained Glycerol 27% w/w and 35% w/w, Respectively. [A01 : Y = 2.3239X + 2.9529, R-square = 0.9887; A02 : Y = 0.4344X + 1.1535, R-square = 0.9852]	139

LIST OF FIGURES (cont.)

FIGURE		PAGE
34	Drug Permeation-Time Profile of Nifedipine [mcg/cm ²] from A03 and A04 Contained PEG 400 15% w/w and 25% w/w, Respectively. [A03 : Y = 4.0842X + 9.8237, R-square = 0.9742; A04 : Y = 1.7151X - 0.828, R-square = 0.9787]	140
35	Drug Permeation-Time Profile of Nifedipine [mcg/cm ²] Compared A01 vs A03, A04	141
36	Drug Permeation-Time Profile of Nifedipine [mcg/cm ²] from A05 and A06 Contained PEG 400 15% w/w, HPMC 1% w/w and PEG 400 25% w/w, HPMC 1% w/w, Respectively. [A05 : Y = 0.2988X + 0.1736, R-square = 0.9791; A06 : Y = 1.9778 + 0.8274, R-square = 0.9914]	142
37	Drug Permeation-Time Profile of Nifedipine [mcg/cm ²] Compared A01 vs A05, A06	143
38	Drug Permeation-Time Profile of Nifedipine [mcg/cm ²] Compared A01 vs A03 vs A06	144

LIST OF FIGURES (cont.)

FIGURE		PAGE
39	Drug Permeation-Time Profile of Nifedipine [mcg/cm ²] from A07 and A08 Contained Propylene glycol 27% w/w, and 35% w/w, Respectively. [A07 : Y = 2.4250X - 1.705, R-square = 0.9961; A08 : Y = 0.2265X + 0.0573, R-square = 0.9564]	145
40	Drug Permeation-Time Profile of Nifedipine [mcg/cm ²] from A09, A10 Contained PEG 400 15% w/w and 25 w/w, Respectively. [A09 : Y = 4.3602X - 2.266, R-square = 0.9877; A10 : Y = 5.4845X + 36.836, R-square = 0.9080]	146
41	Drug Permeation-Time Profile of Nifedipine [mcg/cm ²] Compared A07 vs A09, A10	147

LIST OF FIGURES (cont.)

FIGURE		PAGE
42	Drug Permeation-Time Profile of Nifedipine [mcg/cm ²] from A11 and A12 Contained PEG 400 15% w/w, HPMC 1% w/w and PEG 400 25% w/w, Respectively. [A11 : Y = 0.9468X + 1.361, R-square = 0.9687; A12 : Y = 3.0886X - 2.848, R-square = 0.977]	148
43	Drug Permeation-Profile of Nifedipine Compared A07 vs A11, A12	149
44	Drug Permeation-Profile of Nifedipine Compared A07 vs A10 vs A12	150
45	Drug Permeation-Profile of Nifedipine Compared A01, A02 vs A07, A08	151
46	Drug Permeation-Profile of Nifedipine Compared A01 vs A06 vs A07 vs A12	152
47	Drug Permeation-Profile of Nifedipine Compared A03 vs A06 vs A10 vs A12	153