

การเพิ่มการซึมผ่านของยาแอมพิวหนังในเฟติป็นโดยใช้สารลดแรงตึงผิว  
ชนิดต่าง ๆ และการประเมินผลในกระต่าย

นางสาว มนทิพย์ อุดยานนท์



ศูนย์วิทยทรัพยากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม

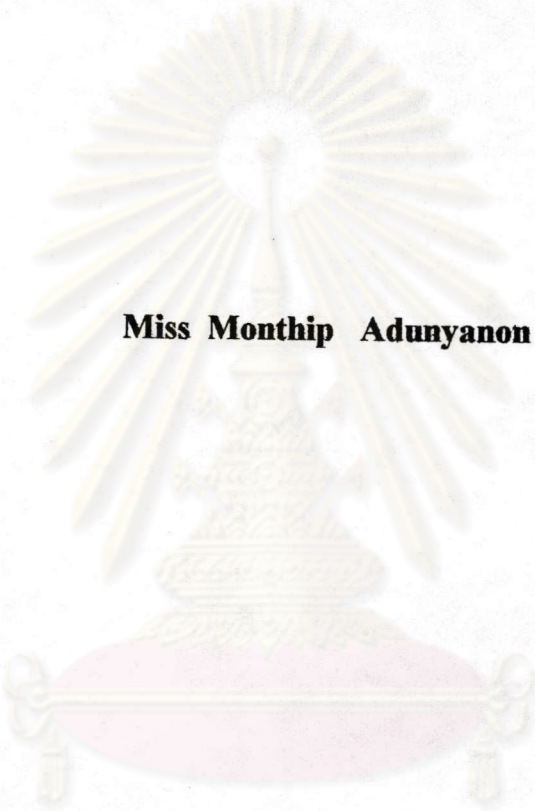
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2538

ISBN 974-631-463-7

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**Enhancing Permeation of Nifedipine Transdermal Patch by Various  
Surfactants and In Vivo Evaluation in Rabbits**



**Miss Monthip Adunyanon**

**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**

**1995**

**ISBN 974-631-463-7**



Thesis Title                      Enhancing Permeation of Nifedipine Transdermal  
Patch by Various Surfactants and In Vivo  
Evaluation in Rabbits  
By                                      Miss Monthip Adunyanon  
Department                      Manufacturing Pharmacy  
Thesis Advisor                      Garmpimol C. Ritthidej, Ph.D.  
Thesis Co-Advisor                      Phensri Thongnopnua, 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 Committe

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

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

*Phensri Thongnopnua*  
.....Thesis Co-Advisor  
(Associate Professor Phensri Thongnopnua, Ph.D.)

*W. Thanindratarn*  
.....Member  
(Assistant Professor Wichein Thanindratarn)

*Suchada Prasertwithayakarn*  
.....Member  
(Associate Professor Suchada Prasertwithayakarn)



## พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

มนทิพย์ อุดุลยานนท์ : การเพิ่มการซึมผ่านของยาแปะผิวหนึ่ง ในเฟดึป็นโดยใช้สารลดแรงตึงผิวชนิดต่าง ๆ และการประเมินผลในกระต่าย (ENHANCING PERMEATION OF NIFEDIPINE TRANSDERMAL PATCH BY VARIOUS SURFACTANTS AND IN VIVO EVALUATION IN RABBITS) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร.กาญจนพิมพ์ล ฤทธิเดช, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ.ดร.เพ็ญศรี ทองนพเนื่อ, 119 หน้า, ISBN 974-631-463-7

การพัฒนา ยาแปะผิวหนึ่ง ในเฟดึป็นโดยใช้สารลดแรงตึงผิวชนิดและความเข้มข้นต่าง ๆ กันเป็นสารเพิ่มการซึมผ่าน มีสูตรตำรับควบคุมประกอบด้วยตัวยาในเฟดึป็น ร้อยละ 1 โดยน้ำหนักพลูโรนิค เอพี-127 ร้อยละ 50 โดยน้ำหนัก กลีเซอริน ร้อยละ 10 โดยน้ำหนักและแเอโรซิล เอ-200 ร้อยละ 6 โดยน้ำหนัก สูตรตำรับที่มีคุณสมบัติทางกายภาพเหมาะสมได้ถูกคัดเลือกมาศึกษาการซึมผ่านของยา *in vitro* โดยใช้ดีฟฟิวชันเซล ยาแปะผิวหนึ่ง ในเฟดึป็นที่มีอัตราการซึมผ่านของตัวยาสูงสุด จะนำมาศึกษาต่อในกระต่ายเปรียบเทียบกับกรให้ยาทางปากครั้งเดียว (Adalat<sup>®</sup> 10 mg) โดยประเมินผล จากตัวแปรจลนศาสตร์ต่าง ๆ ได้แก่  $t_{max}$ ,  $C_{max}$  และ normalized AUC<sub>0-24</sub>

ผลการศึกษา *in vitro* พบว่า เซทิลไตรเมทิลแอมโมเนียม โบรไมด์ ร้อยละ 2 เป็นสารลดแรงตึงผิวที่เหมาะสม โดยให้อัตราการซึมผ่านผิวหนึ่งสูงสุด ในขณะที่เซทิลไตรเมทิลแอมโมเนียม โบรไมด์ ร้อยละ 1 มีอัตราการซึมผ่านของยาต่ำที่สุด สารลดแรงตึงผิวชนิดอื่น ๆ มีผลต่อการซึมผ่านของยาต่างกันไปตามคุณสมบัติของสารนั้น ๆ เซทิลไฟรดินีเยม คลอไรด์ที่มีความเข้มข้นต่าง ๆ ให้การซึมผ่านของตัวยาใกล้เคียงกับสูตรตำรับควบคุม สำหรับสารลดแรงตึงผิวที่มีประจุลบ พบว่าสูตรตำรับที่ประกอบด้วยโซเดียม ลอริล ซัลเฟต ร้อยละ 0.5 มีการซึมผ่านของตัวยาสูงสุดในกลุ่มเดียวกัน เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของครีโมฟอร์ เอ 25 ปริมาณการซึมผ่านของตัวยาจะลดลง ยาแปะผิวหนึ่ง ในเฟดึป็นทุกสูตรตำรับที่เตรียมได้ในการศึกษาครั้งนี้ แสดงการซึมผ่านของยาผ่านผิวหนึ่งอย่างช้า ๆ ในช่วงแรก (0-10 ชั่วโมง) ซึ่งเป็นผลของการปลดปล่อยตัวยาออกจากตำรับ และผลของการดูดซับตัวยาของหนังหมู ต่อจากนั้นอัตราการซึมผ่านของยาในช่วงที่สอง (10-24/28 ชั่วโมง) จะเร็วกว่าช่วงแรก

ผลการศึกษาในกระต่าย สรุปได้ว่ายาแปะผิวหนึ่ง ในเฟดึป็นสามารถปลดปล่อยตัวยาเข้าสู่ระบบการไหลเวียนโลหิตได้ โดยพบปริมาณยาในกระแสโลหิตเป็นเวลานานถึง 24 ชั่วโมง ในกระต่ายสองตัวจากกระต่ายห้าตัว ในขนาดยาเดียวกัน ยาแปะผิวหนึ่ง ในเฟดึป็นให้ความเข้มข้นของยาในกระแสโลหิตต่ำกว่ากรให้ยาทางปากครั้งเดียว ส่วนค่าพื้นที่ใต้กราฟของการให้ยาทางปากครั้งเดียว สูงกว่าค่าที่ได้จากการให้ยาแปะผิวหนึ่งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รูปแบบการปลดปล่อยตัวยาในเฟดึป็นจากยาแปะผิวหนึ่งสู่ดีฟฟิวชันเซล มีค่าสูงกว่าการปลดปล่อยตัวยาในกระต่าย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสามารถนำข้อมูลเหล่านี้มาปรับปรุงสูตรตำรับของยาแปะผิวหนึ่งให้มีการปลดปล่อยตัวยาที่ดี เพื่อใช้ในการรักษาอาการ โดยการให้ยาเพียงวันละครั้ง

ภาควิชา .....เภสัชอุตสาหกรรม.....  
สาขาวิชา .....  
ปีการศึกษา ..... 2537 .....

ลายมือชื่อนิติต .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....



#C475034 : MAJOR MANUFACTURING PHARMACY

KEY WORD: NIFEDIPINE/ TRANSDERMAL PATCH/ SURFACTANTS/ ENHANCER

MONTHIP ADUNYANON : ENHANCING PERMEATION OF NIFEDIPINE TRANSDERMAL PATCH BY VARIOUS SURFACTANTS AND IN VIVO EVALUATION IN RABBITS.

THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. GARNPIMOL C. RITTHIDEJ, Ph.D., THESIS

CO-ADVISOR : ASSOC. PROF. PHENSRI THONGNOPNUA, Ph.D., 119 pp.

ISBN 974-631-463-7

Nifedipine transdermal patches were developed by using various types and concentrations of surfactants as permeation enhancers. The preparation composed of 1% w/w nifedipine, 50% w/w Pluronic F-127, 10% w/w glycerin and 6% w/w Aerosil A 200 was used as control formulation. The good physical appearance formulations were assessed the *in vitro* skin permeation. The nifedipine transdermal patch with the highest skin permeation amount and rate was selected for *in vivo* study, using rabbits as animal model comparing with single oral dose administration (Adalat® 10 mg). Kinetic parameters included  $t_{max}$ ,  $C_{max}$ , and normalized  $AUC|_{0}^{24}$  were evaluated.

The results from *in vitro* study indicated that 2% cetyltrimethyl ammonium bromide was a suitable surfactant with providing the highest skin permeation amount whereas 1% cetyltrimethylammonium bromide evidently exhibited the lowest value. Other surfactants showed the difference enhancing effect due to themselves properties. Various concentration of cetylpyridinium chloride were similar to control formulation. For anionic surfactant, preparation composed of 0.5% sodium lauryl sulfate exhibited greater skin permeation amount than other formulations in this group. Increasing concentration of Cremophor A25 decreased nifedipine permeation amount. All nifedipine transdermal systems in this study exhibited, the first phase (0-10 hr), showing the lower nifedipine permeation rate from each formulation involved the process of drug releasing and the effect of skin uptake on the permeation of drug through pig's skin. After that, the permeation rate of the second phase (10-24/28 hours) was higher than the first phase.

The selected nifedipine transdermal patch was put on back area of rabbit. It was clearly shown that nifedipine can be released from the transdermal patch into systemic circulation. The nifedipine plasma concentration time profiles of two out from five rabbits showed sustained release pattern of drug from dosage form up to 24 hours. The normalized maximum nifedipine plasma concentration from transdermal patch were relatively less than oral single dose. The significant higher  $AUC|_{0}^{24}$  of oral nifedipine administration than of transdermal patch was observed. The release pattern of nifedipine from transdermal patch into diffusion cell was highly significant than that release into rabbit circulation. Therefore, it is suggested that transdermal patches have to be improved to get the better released drug in systemic circulation for once a day medication.

ภาควิชา.....เภสัชอุตสาหกรรม.....

สาขาวิชา.....-.....

ปีการศึกษา.....2537.....

ลายมือชื่อนิสิต.....*Monthip Adunyanon*.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....*Garnpimol C. Ritthidej*.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....*Phensri Thongnopnua*.....





## ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my deepest appreciation and grateful thanks to my advisor, Associate Professor Dr. Garnpimol C. Ritthidej for her helpful advices, attention, and encouragement throughout this study.

A special thanks go to my co-advisor, Associate Professor Dr. Phensri Thongnopnua, Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University, for her valuable suggestion and guidance.

I am indebted to Graduate School, Chulalongkorn University, for granting partial financial support to fulfill this research.

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

To Bayer A.G. Leverkusen for his kindly supporting of Nifedipine and Nitrendipine used throughout this research, and partial financial support in this study.

The special acknowledgement is given to every lecturers, classmates and personnels in the Department of Manufacturing Pharmacy for their kind assistance and encouragement.

Finally, I would like to express my infinite thanks and deepest gratitude to my parents 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 .....	ix
Abbreviations .....	xii
Chapter	
I Introduction .....	1
II Experimental .....	41
III Results .....	57
IV Discussion and Conclusions .....	90
References .....	99
Appendices .....	113
Vitae .....	119

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## LIST OF TABLES

Table		Page
1	Various types and concentrations of surfactants in each preparation.....	45
2	Physical properties of NFP transdermal patch using various types and concentration of surfactants.....	59
3	The average cumulative amount of NFP per surface area of pig's skin permeation from NFP transdermal patch using various types and concentrations of surfactants.....	65
4	Correlation coefficient of the relationship between cumulative NFP permeation versus time(A), and cumulative NFP permeation versus square root time(B) and kinetic pattern ..	76
5	Permeation rate and correlation coefficient between cumulative NFP permeation versus time in the first and the second phase of NFP permeation profiles .....	76
6	NFP concentration versus time at maximum obtained from rabbit plasma sample for oral administration.....	88
7	NFP concentration versus time at maximum obtained from rabbit plasma sample for transdermal patch administration .	88
8	The normalized area under the plasma concentration-time (t 0-24 hr) curve ( $AUC \int_0^{24}$ ) from oral and transdermal patch administrations .....	88
9	Unpaired t-test of normalized $AUC \int_0^{24}$ for <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> evaluation .....	89



## LIST OF FIGURES

Figure		Page
1	The cross-sectional view of a membrane-moderated transdermal drug delivery system, showing various major structural components .....	6
2	The cross-sectional view of an adhesive diffusion-controlled transdermal drug delivery system, showing various major structural components .....	8
3	The cross-sectional view of a matrix dispersion-type transdermal drug delivery system, showing various major structural components .....	9
4	Photomicrograph of a microreservoir-type drug delivery system, showing the microscopic structure of the system ....	11
5	The cross-sectional view of a microreservoir-type transdermal drug delivery system, showing various major structural components .....	12
6	Possible profiles of surfactant induced alterations in biological membrane barrier properties .....	16
7	Structure formula of nifedipine .....	32
8	Structure formula of Poloxamer .....	39
9	Schematic illustration of mold-pressed machine.....	47
10	Schematic illustration of the modified diffusion cell used in this study compared with Keshary-Chien diffusion cell ..	49
11	Nifedipine transdermal patch prepared in this study.....	58
12	Chromatogram of NFP and 4-dimethylaminobenzaldehyde (IS) 0.12 $\mu\text{g/ml}$ in methanol at 238 nm.....	62



<b>Figure</b>	<b>Page</b>
13	Chromatogram of NFP from <i>in vitro</i> permeation study and 4-dimethylaminobenzaldehyde(IS) 0.12 $\mu\text{g/ml}$ at 238 nm .. 62
14	Calibration curve of NFP-IS peak area ratio (PAR) as a function of NFP concentration range of 0.02-1.00 $\mu\text{g/ml}$ in mobile phase ( $Y = 11.6423 X - 0.1165$ ; $r^2 = 0.9981$ )..... 64
15	Drug permeation-time profiles of NFP transdermal patch from F1-F10 ..... 66
16	Drug permeation-time profiles of NFP transdermal patch from F1 vs F2, F3, and F4 (contained anionic surfactant) .. 68
17	Drug permeation-time profiles of NFP transdermal patch from F1 vs F5, F6, F7, and F8 (contained cationic surfactant)..... 69
18	Drug permeation-time profiles of NFP transdermal patch from F1 vs F5 and F6 (contained cetyltrimethylammonium bromide) ..... 71
19	Drug permeation-time profiles of NFP transdermal patch from F1 vs F7 and F8 (contained cetylpyridinium chloride)72
20	Drug permeation-time profiles of NFP transdermal patch from F1 vs F9, and F10 (contained nonionic surfactant) .... 73
21	Drug permeation-time profiles of NFP transdermal patch from F1 vs F2, F6, and F9..... 74
22	Chromatograms from rabbit's samples..... 78
23	Calibration curve of NFP-IS peak height ratio (PHR) as a function of NFP concentration in rabbit plasma ..... 79
24	Normalized plasma concentration-time profiles of NFP from adalat <sup>®</sup> 10 mg..... 81
25	Normalized plasma concentration-time profiles of NFP from transdermal patch ..... 82



<b>Figure</b>		<b>Page</b>
26	Normalized plasma concentration-time profiles of NFP from rabbit No.1 .....	83
27	Normalized plasma concentration-time profiles of NFP from rabbit No.2 .....	84
28	Normalized plasma concentration-time profiles of NFP from rabbit No.3 .....	85
29	Normalized plasma concentration-time profiles of NFP from rabbit No.4 .....	86
30	Normalized plasma concentration-time profiles of NFP from rabbit No.5 .....	87



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## Abbreviations

°C	=	degree celsius
cm	=	centimetre
cm <sup>2</sup>	=	square centimetre
g	=	gram
hr	=	hour
mcg, µg	=	microgram
min	=	minute
mg	=	milligram
ml	=	millilitre
mm	=	millimetre
NFP	=	nifedipine
ng	=	nanogram
rpm	=	revolution per minute
SLS	=	sodium lauryl sulfate
TDDs	=	transdermal drug delivery system
µg/ml	=	microgram per millilitre
w/w	=	weight by weight

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย