

การศึกษาความคงตัวต่อแสงของไนเฟดิพีนในเจลพลูโรนิค เอพ-127  
โดยใช้โซเดียมไบซัลไฟต์



นางสาว ขนิษฐา ป้องपाल

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา ภาควิชาเคมีศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2534

ISBN 974-579-576-3

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

017698

STUDY OF PHOTOSTABILITY OF NIFEDIPINE IN  
PLURONIC F-127 GEL USING SODIUM BISULFITE

Miss Khanittha Pongpaln

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

1991

ISBN 974-579-576-3



Thesis Title Study of Photostability of Nifedipine  
in Pluronic F-127 Gel Using Sodium  
Bisulfite

By Miss Khanittha Pongpaln

Department Pharmacy

Thesis Advisor Associate Professor Waraporn Suwakul,  
M.Sc. in Pharm.

Thesis Co-Advisor Assistant Professor Suchada Prasertvithyakarn  
M.Sc. in Pharm.

---

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

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

Thesis Committee

...*Uthai Suvanakoot*... Chairman  
(Associate Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.)

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

...*S. Prasertvithyakarn*... Thesis Co-Advisor  
(Assistant Professor Suchada Prasertvithyakarn,  
M.Sc. in Pharm.)

...*Poj Kulvanich*... Member  
(Assistant Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

ชนิดวิชา บัณฑิต : การศึกษาความคงตัวต่อแสงของไนเฟดิพีนในเจลาตูลูโรนิก เอฟ-127 โดยใช้โซเดียมไบซัลไฟต์ (STUDY OF PHOTOSTABILITY OF NIFEDIPINE IN PLURONIC F-127 GEL USING SODIUM BISULFITE) อ. ที่ปรึกษา : รศ. วราภรณ์ สุวกุล, ภ.ม., อ. ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. สุชาติ ประเสริฐวิทยาการ, ภ.ม., 117 หน้า. ISBN 974-579-576-3

การศึกษาความคงตัวต่อแสงทางกายภาพและทางเคมีของไนเฟดิพีนในเจลาตูลูโรนิก เอฟ-127 40 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก ในสภาวะที่แตกต่างกันรวมทั้งการใช้โซเดียมไบซัลไฟต์ พบว่าในสภาวะแรงของการใช้แสงมีการเปลี่ยนแปลงของสีเกิดขึ้นในเจลาตูลูโรนิกทั้งตัวรับที่มีและไม่มีโซเดียมไบซัลไฟต์ ขณะเดียวกันแม้อยู่ในสภาวะของการใช้แสงปกติ เจลาตูลูโรนิกก็มีการเปลี่ยนแปลงสีเช่นกัน

การศึกษาความคงตัวทางเคมีใช้วิธีสเปกโตรโฟโตเมตรี พบว่าปฏิกิริยาการเสื่อมเนื่องจากแสงของเจลาตูลูโรนิกทุกตัวรับเป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง การศึกษาในสภาวะแรงของการใช้แสงพบว่ามี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าคงตัวอัตราการเสื่อมและอายุการใช้ยาของเจลาตูลูโรนิกที่มีและไม่มีโซเดียมไบซัลไฟต์ ( $P < .05$ ) ประสิทธิภาพในการต้านการเสื่อมเนื่องจากแสงของโซเดียมไบซัลไฟต์เรียงตามความเข้มข้นที่ใช้เป็นดังนี้  $0.30$  และ  $0.50 > 0.10 > 0.05 > 0.00$  เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนัก ( $P < .05$ ) เมื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของโซเดียมไบซัลไฟต์กับค่าคงตัวอัตราการเสื่อมของเจลาตูลูโรนิกพบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < .10$ ) ส่วนการเปรียบเทียบการเสื่อมเนื่องจากแสงของเจลาตูลูโรนิกในสภาวะแรงของการใช้แสงและสภาวะของการใช้แสงปกติโดยพิจารณาจากค่าคงตัวอัตราการเสื่อมและอายุการใช้ยา พบว่า สภาวะแรงของการใช้แสงทำให้มีการเสื่อมของเจลาตูลูโรนิกได้มากกว่าสภาวะของการใช้แสงปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของสีและไม่พบการเสื่อมในเจลาตูลูโรนิกที่หุ้มด้วยแผ่นอลูมิเนียมตลอดระยะเวลา 116 วันของการศึกษาความคงตัวต่อแสงในสภาวะแรง



ภาควิชา ..... เกสัชกรรม  
สาขาวิชา ..... เกสัชกรรม  
ปีการศึกษา ..... 2534

ลายมือชื่อนิสิต ..... พงษ์ภา บัณฑิต  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

KHANITTHA PONGPALN : STUDY OF PHOTOSTABILITY OF NIFEDIPINE IN PLURONIC F-127 GEL USING SODIUM BISULFITE. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. WARAPORN SUWAKUL, M.Sc. in PHARM., THESIS CO-ADVISOR : ASSIST. PROF. SUCHADA PRASERTVITHYAKARN, M.Sc. in PHARM., 117 pp. ISBN 974-579-576-3

Physical and chemical photostability of nifedipine in 40% w/w Pluronic F-127 gel in different conditions including the use of sodium bisulfite were studied. Physical stability study showed that the color of all nifedipine gels with and without various concentrations of sodium bisulfite changed after exposure to accelerated light. Meanwhile normal light also caused color change in nifedipine gel.

Spectrophotometric method was used for the determination of nifedipine in gel preparations. Photodegradation of nifedipine in all gel formulations followed first-order reaction. On exposure to accelerated light, there were statistically significant differences among degradation rate constants and shelf-lives of all nifedipine gels with and without various concentrations of sodium bisulfite ( $P < .05$ ). The antioxidative efficacy of sodium bisulfite could be ranked according to its concentration as follows : 0.30 and 0.50 > 0.10 > 0.05 > 0.00 % w/w ( $P < .05$ ). The concentrations of sodium bisulfite correlated with the degradation rate constants of nifedipine gel ( $P < .10$ ). The degradation rate constant and the shelf-life of nifedipine gel exposed to accelerated light were statistically significant from those of nifedipine gel exposed to normal light ( $P < .05$ ). The color of nifedipine gel wrapped in aluminium foil was not changed and no degradation occurred after exposure to accelerated light throughout this study.

ภาควิชา .....เภสัชกรรม.....  
สาขาวิชา .....เภสัชกรรม.....  
ปีการศึกษา .....2534.....

ลายมือชื่อนิสิต ..... วรวิมลดา ..... นพ.สุวาท .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ..... นพ.สุวาท .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ..... นพ.สุวาท ..... นพ.สุวาท .....



## ACKNOWLEDGEMENTS

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

I also wish to express deep appreciation to all members of the thesis committee and Dr. Panida Vayumhasuwan for their suggestions and comments.

My thanks are extended to BASF Corporation (Thailand) for supplying Pluronic F-127.

Thanks are also due to Chulalongkorn University for granting partial financial support to fulfill this study.

To my friends and all staff members of the Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, I would like to thank for their friendships and helps.

A special appreciation is extended to Mr. Chudchai Tontisirin for love, understanding, support and encouragement.

Finally, the eternal love given to me by my mother is invaluable.



## CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT.....	iv
ENGLISH ABSTRACT.....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	viii
LIST OF FIGURES.....	xii
LIST OF ABBREVIATIONS.....	xiv
CHAPTER	
I    INTRODUCTION.....	1
II   REVIEW OF LITERATURE.....	4
III  MATERIALS AND METHODS.....	21
MATERIALS.....	21
METHODS.....	22
IV  RESULTS AND DISCUSSION.....	33
V   CONCLUSIONS.....	69
REFERENCES.....	72
APPENDICES.....	81
VITAE.....	103

## LIST OF TABLES

Table		Page
1	Physical Appearances of Seven Nifedipine Gels Before Exposure to Light.....	36
2	Color Change of Seven Nifedipine Gels After Exposure to Light for 1, 34, 56, 86 and 116 Days.....	37
3	Amounts of Nifedipine and % Labeled Amounts (% LA) of Seven Nifedipine Gels	40
4	Percent Remaining of Nifedipine in Seven Nifedipine Gels as a Function of Time...	41
5	Coefficients of Determination ( $r^2$ ) of the Relationship Between % Drug Remaining versus Time, $\ln$ % Drug Remaining versus Time, $(\% \text{ Drug Remaining})^{-1}$ versus Time..	44
6	Degradation Rate Constants of Seven Nifedipine Gels.....	55



Table		Page
7	Comparison of Degradation Rate Constants of Two Formulations (Nifedipine Gel Under Normal Light and Nifedipine Gel Wrapped in Aluminium Foil Under Accelerated Light) with Nifedipine Gel Under Accelerated Light, Using Student's t-test.....	56
8	Analysis of Variance for Degradation Rate Constants of Nifedipine Gels with Various Concentrations of Sodium Bisulfite	57
9	Comparison of Degradation Rate Constants of Nifedipine Gels with Various Concentrations of Sodium Bisulfite, Using Duncan's New Multiple Range Test.....	58
10	Shelf-lives of Seven Nifedipine Gels....	60
11	Comparison of Shelf-lives of Nifedipine Gel Under Normal Light with Nifedipine Gel Under Accelerated Light, Using Student's t-test.....	61
12	Analysis of Variance for Shelf-lives of Nifedipine Gels with Various Concentrations of Sodium Bisulfite.....	62

Table		Page
13	Comparison of Shelf-lives of Nifedipine Gels with Various Concentrations of Sodium Bisulfite, Using Duncan's New Multiple Range Test.....	63
14	Degradation Rate Constants of Nifedipine Gels as a Function of Sodium Bisulfite Concentrations.....	65
15	Concentration of Sodium Bisulfite-Degradation Rate Constant of Nifedipine Gel Correlation.....	67
16	Typical Data for Nifedipine in the 50-ml Solution of 0.198 g of 40% w/w Pluronic F-127 Gel in 95% Ethanol (Corresponding to Nifedipine Gel in Formulation I).....	87
17	Typical Data for Nifedipine in the 50-ml Solution of 0.1979 g of 40% w/w Pluronic F-127 Gel in 95% Ethanol with 0.0001 g of Sodium Bisulfite (Corresponding to Nifedipine Gel Containing Sodium Bisulfite 0.05% w/w in Formulation II).....	89

## Table

## Page

18	Typical Data for Nifedipine in the 50-ml Solution of 0.1978 g of 40% w/w Pluronic F-127 Gel in 95% Ethanol with 0.0002 g of Sodium Bisulfite (Corresponding to Nifedipine Gel Containing Sodium Bisulfite 0.10% w/w in Formulation III).....	91
19	Typical Data for Nifedipine in the 50-ml Solution of 0.1974 g of 40% w/w Pluronic F-127 Gel in 95% Ethanol with 0.0006 g of Sodium Bisulfite (Corresponding to Nifedipine Gel Containing Sodium Bisulfite 0.30% w/w in Formulation IV).....	93
20	Typical Data for Nifedipine in the 50-ml Solution of 0.197 g of 40% w/w Pluronic F-127 Gel in 95% Ethanol with 0.001 g of Sodium Bisulfite (Corresponding to Nifedipine Gel Containing Sodium Bisulfite 0.50% w/w in Formulation V).....	95

## LIST OF FIGURES

Figure		Page
1	Degradation of Nifedipine in Nifedipine Gel Under Accelerated Light.....	46
2	Degradation of Nifedipine in Nifedipine Gel Under Normal Light.....	47
3	Stability of Nifedipine in Nifedipine Gel Wrapped in Aluminium Foil Under Accelerated Light.....	48
4	Degradation of Nifedipine in Nifedipine Gel Containing Sodium Bisulfite 0.05% w/w Under Accelerated Light.....	49
5	Degradation of Nifedipine in Nifedipine Gel Containing Sodium Bisulfite 0.10% w/w Under Accelerated Light.....	50
6	Degradation of Nifedipine in Nifedipine Gel Containing Sodium Bisulfite 0.30% w/w Under Accelerated Light.....	51
7	Degradation of Nifedipine in Nifedipine Gel Containing Sodium Bisulfite 0.50% w/w Under Accelerated Light.....	52

Figure		Page
8	Comparison of the Degradation of Seven Nifedipine Gels on 0-12th Day.....	53
9	Effect of Concentration of Sodium Bisulfite on the Degradation of Nifedipine. Plot of Rate Constants versus Concentrations of Sodium Bisulfite.....	66
10	Scanning Curve of 50-ml Solution of Nifedipine with Concentration of $3.403 \times 10^{-5}$ M in the Solution Mixture of 95% Ethanol and 0.198 g of 40% w/w Pluronic F-127 Gel by UV Spectrophotometer.....	86

## LIST OF ABBREVIATIONS

°C	=	degree Celsius
µg	=	microgram
mg	=	milligram
g	=	gram
ml	=	millilitre
nm	=	nanometre
cm	=	centimetre
conc.	=	concentration
M	=	molar
s	=	second
S.D.	=	standard deviation
C.V.	=	coefficient of variation