

การพัฒนาระบบนำส่งยาทางผิวหนังในเฟดตินด้วยเทคนิค  
เมตริกซ์ดีฟิวชันโดยใช้โพลีเมอร์ชนิดชอบน้ำ

นางสาวกัญญารัตน์ วิรัตน์โยสินทร์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2533

ISBN 974-577-317-4

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

016908

๒๕๓๓

DEVELOPMENT OF NIFEDIPINE TRANSDERMAL DELIVERY  
SYSTEM VIA MATRIX DIFFUSION TECHNIQUE  
USING HYDROPHILIC POLYMERS

MISS GUNYARAT VIRATYOSIN

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

1990

ISBN 974-577-317-4

Thesis Title : Development of Nifedipine Transdermal Delivery  
System Via Matrix Diffusion Technique Using  
Hydrophilic Polymers.

By : Miss Gunyarat Viratyosin

Department : Manufacturing Pharmacy

Thesis Advisor : Assistant Professor Garnpimol C.Ritthidej, Ph.D.

Thesis Co-Advisor : Associate Professor Phensri Thongnopnua, Ph.D.

-----  
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

*Preeya Atmiyanan*  
..... Chairman  
(Associate Professor Preeya Atmiyanan, Docteur en Pharmacie)

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

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

*Duangchit Panomvana*  
..... Member  
(Associate Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhaya Ph.D.)

*Kaisri Umprayn*  
..... Member  
(Assistant Professor Kaisri Umprayn, Ph.D.)



## พิมพ์ต้นฉบับบทความวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

กัญญารัตน์ วิรัตน์โยสินทร์ การพัฒนาระบบนำส่งยาทางผิวหนังในเฟดติปินด้วยเทคนิคเมตริกซ์  
ดีฟิวชันโดยใช้โพลีเมอร์ชนิดชอบน้ำ (DEVELOPMENT OF NIFEDIPINE TRANSDERMAL  
DELIVERY SYSTEM VIA MATRIX DIFFUSION TECHNIQUE USING HYDROPHILIC  
POLYMERS) อ. ที่ปรึกษา ผศ.ดร. กาญจน์พิมล ฤทธิเดช, อ. ที่ปรึกษาร่วม  
รศ.ดร. เพ็ญศรี ทองนพเนื้อ, 124 หน้า

การพัฒนาระบบนำส่งยาทางผิวหนังในเฟดติปินด้วยเทคนิคเมตริกซ์ดีฟิวชัน โดยใช้หลายความ  
เข้มข้นของโพลีเมอร์ชนิดชอบน้ำ คือ Pluronic<sup>(R)</sup> F 127, polyethylene glycol (PEG) 4000 :  
400 copolymers, polyvinyl alcohol-polyvinyl pyrrolidone (PVA-PVP) copolymers,  
Methocel<sup>(R)</sup> A4M, K4M, K100M. การศึกษาการปลดปล่อยของยาใน in-vitro ด้วย  
modified Keshery-Chein diffusion cell พบว่า โพลีเมอร์ที่แตกต่างกันให้กลไกการ  
ปลดปล่อยยาแตกต่างกันความเป็นไปได้ของกลไกการปลดปล่อยยาจากการใช้โพลีเมอร์ที่แตกต่างกัน คือ  
Pluronic<sup>(R)</sup> F 127 : zero order, PEG copolymers : first order, PVA-PVP copolymers :  
Higuch's model และ Methocel<sup>(R)</sup> : มีกลไกการปลดปล่อยยาหลายอย่างรวมกัน และเมื่อ  
เพิ่มความเข้มข้นของโพลีเมอร์ที่ระดับหนึ่ง จะมีผลทำให้การปลดปล่อยยาลดลง เลือกลง 1% โดยน้ำหนัก  
ของยาในเฟดติปินใน 30% โดยน้ำหนักของ PVA-PVP copolymers และ 35% โดยน้ำหนักของ  
Pluronic<sup>(R)</sup> F 127 ไปประเมินผลในการศึกษา in-vivo เนื่องจากสามารถปลดปล่อยยาได้มาก  
และสามารถควบคุมการปลดปล่อยยาให้คงที่ได้ในเวลา 12 ชั่วโมง เมื่อใช้ระบบนำส่งยาทางผิวหนัง  
ในเฟดติปิน ไม่ว่าจะ เป็น 30% โดยน้ำหนักของ PVA-PVP copolymers หรือ 35% โดยน้ำหนัก  
ของ Pluronic<sup>(R)</sup> F 127 กับผิวหนังกระต่าย พบว่า ยาสามารถแทรกซึมผ่านผิวหนังเข้าสู่กระแส  
หมุนเวียนโลหิตได้ ปริมาณยาที่ได้จากการศึกษาใน in-vitro และ in-vivo มีความสัมพันธ์กัน

ภาควิชา ..... เภสัชอุตสาหกรรม  
สาขาวิชา ..... เภสัชอุตสาหกรรม  
ปีการศึกษา ..... 2533

ลายมือชื่อนิสิต *กัญญารัตน์ วิรัตน์โยสินทร์*

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา *กัญจน์พิมล ฤทธิเดช*

..... *เพ็ญศรี ทองนพเนื้อ*

พิมพ์ต้นฉบับบทความวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

GUNYARAT VIRATYOSIN : DEVELOPMENT OF NIFEDIPINE TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEM VIA MATRIX DIFFUSION TECHNIQUE USING HYDROPHILIC POLYMERS. THESIS ADVISOR : ASSIST. PROF. GARNPIMOL C. RITTHIDEJ, Ph.D. THESIS CO-ADVISOR : ASSO. PROF. PHENSRI THONGNOPNUA, Ph.D., 124 pp., ISBN 974-577-317-4

Nifedipine transdermal delivery system was developed via matrix diffusion technique by using various concentration of hydrophilic polymers; Pluronic<sup>(R)</sup> F 127, polyethylene glycol (PEG) 4000 : 400 copolymers, polyvinyl alcohol-polyvinyl pyrrolidone (PVA-PVP) copolymers, Methocel<sup>(R)</sup> A4M, K4M, K100M. For the in-vitro release by modified Keshery-Chein diffusion cell, it was found that different polymers gave different drug release mechanism. The possibility of drug release mechanism using the different polymers was following : Pluronic<sup>(R)</sup> F 127: zero order, PEG copolymers: first order, PVA-PVP: Higuchi's model, Methocel<sup>(R)</sup> : combined mechanism. When the concentration of polymers was increased in certain range, it could decrease drug release. According to maximum and constant drug release, 1% w/w nifedipine in 30% w/w PVA-PVP copolymers and in 35% w/w Pluronic<sup>(R)</sup> F 127 were respectively selected for the in-vivo study. Application of nifedipine transdermal delivery system with either 30% w/w PVA-PVP copolymers or 35% w/w Pluronic<sup>(R)</sup> F 127 on the rabbit's skin indicated that drug could be penetrated through the skin in blood circulation. The amount of drug in-vitro release and in-vivo penetration seemed to be related.

ภาควิชา ..... เภสัชอุตสาหกรรม  
สาขาวิชา ..... เภสัชอุตสาหกรรม  
ปีการศึกษา ..... 2533

ลายมือชื่อนิสิต ..... กัญจกรนิล เวียงไค้  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ..... Garnpimol C. Ritthidej  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ..... Phensri Thongnopnua

## ACKNOWLEDGEMENT

I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor, Assistant Professor Dr. Garnpimol C. Ritthidej for her valuable advices, guidance and encouragement throughout this study. Her patience, kindness and understanding are also deeply appreciated.

Special thanks are expressed to Associated Professor Dr. Phensri Thongnopnua, for her valuable suggestion, continuous guidance and assistance especially in the *in-vivo* diffusion study until the finalization of this study.

To all the members of thesis committee, I wish to appreciate their helpful comments.

My appreciation is extended to BASF Wyandotte Corporation for his kindly supporting of Pluronic<sup>(R)</sup>F 127 used throughout this study.

My thanks are extended to Atlantic Pharmaceutical Co., Ltd. for permitting to use HPLC instrument and its warm welcome.

I am gratefully acknowledged to all instructors and fellows in the department of Manufacturing Pharmacy, Chulalongkorn University, for their help.

I am indebted to the Mahittaratibeth Research Funds, Chulalongkorn University for giving partial support to this study.

Finally, I would like to express my thanks to my mother and Mr. Kraisorn Songtanin for their endless love, understanding, moral and encouragement.

## CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT.....	iv
ENGLISH ABSTRACT.....	v
ACKNOWLEDGEMENT.....	vi
LIST OF TABLES.....	viii
LIST OF FIGURES.....	xi
CHAPTER	
I. INTRODUCTION	
Objectives of This Study .....	3
A. General Information of Transdermal Drug Delivery System.....	4
B. Criteria in Selection Polymers for Matrix Development.....	9
C. The Development of Nifedipine TDDS .....	10
D. Diffusion Cell Used for <i>In-Vitro</i> Release Study..	22
II. MATERIALS AND METHOD	
Materials.....	28
Apparatus.....	29
1. Preparation of 1 % w/w Nifedipine TDDS.....	30
2. Analytical Quantitation of Nifedipine.....	32
3. Evaluation of Nifedipine TDDS Preparation.....	36
III. RESULTS.....	39
IV. DISCUSSION AND CONCLUSION.....	80
REFERENCES.....	91
APPENDICES.....	102
VITAE.....	110

## LIST OF TABLES

Table	Page
1. Various Types of Methocel and Viscosity.....	15
2. Degree of Substitution an Typical Weight Percent Substitution for Methocel Premium Grades.....	16
3. Several Grade of PVP and Molecular Weight.....	19
4. Physical Appearance of Nifedipine TDDS Preparation Obtained from Pluronic <sup>(R)</sup> F 127 in Various Concentrations.....	40
5. Physical Appearance of Nifedipine TDDS Preparation Obtained from the Various Ratio of PEG 4000:PEG 400 .....	40
6. Physical Appearance of Nifedipine TDDS Preparation Obtained from (1:1) PVA:PVP in Various Concentrations.....	41
7. Physical Appearance of Nifedipine TDDS Preparation Obtained from Methocel <sup>(R)</sup> A 4M in Various Concentrations.....	41
8. Physical Appearance of Nifedipine TDDS Preparation Obtained from Methocel <sup>(R)</sup> K 4M in Various Concentrations.....	43
9. Physical Appearance of Nifedipine TDDS Preparation Obtained from Methocel <sup>(R)</sup> K 100M in Various Concentrations.....	43



Table	Page
10. Absorbance of Nifedipine in PEG 400:Ethanol (1:1) at 332 nm. by UV Spectrophotometry.....	47
11. The Average Percentages of Nifedipine Released from TDDS Containing Various Concentration of Pluronic <sup>(R)</sup> F127...	104
12. The Average Percentages of Nifedipine Released from TDDS Containing Various Ratios of PEG 4000 : PEG 400.....	105
13. The Average Percentages of Nifedipine Released from TDDS Containing Various Concentration of PVA-PVP Copolymers	106
14. The Average Percentages of Nifedipine Released from TDDS Containing Various Concentration of Methocel <sup>(R)</sup> A 4M...	107
15. The Average Percentages of Nifedipine Released from TDDS Containing Various Concentration of Methocel <sup>(R)</sup> K 4M...	108
16. The Average Percentages of Nifedipine Released from TDDS Containing Various Concentration of Methocel <sup>(R)</sup> K 100M..	109
17. Correlation Coefficients of the Relationship Between % Drug Released vs. Time (I), % Drug Released VS./Time (II), Log % Drug Remained VS. Time (III).....	71
18. X-Coefficient and Y-Intercept of the Linear Relationship with the Maximum Correlation Coefficient of Hydrophilic Polymers.....	73

Table	Page
19. Weight of Nifedipine TDDS Preparation Containing 30 % w/w PVA-PVP Used in Application on Rabbit's Skin.....	74
20. Weight of Nifedipine TDDS Preparation Containing 35 % w/w Pluronic <sup>(R)</sup> F 127 Used in Application on Rabbit's Skin.....	74
21. Serum Concentration-Time Data of Nifedipine Released from TDDS Containing 30% w/w PVA-PVP Copolymers in Three rabbits.....	78
22. Serum Concentration-Time Data of Nifedipine Released from TDDS Containing 35% w/w Pluronic <sup>(R)</sup> F 127 in Three Rabbits.....	78

## LIST OF FIGURES

Figure		Page
1	Schematic Illustration of Basic Composition of TDDS..	5
2	Structural Formula of Nifedipine.....	10
3	Structural Formula of Methylcellulose.....	12
4	Structural Formula of Hydroxypropyl methylcellulose..	13
5	Structural Formula of Poloxamer.....	17
6	Structural Formula of Polyvinyl alcohol.....	18
7	Structural Formula of Polyvinyl pyrrolidone.....	19
8	Structural Formula of Polyethylene glycol.....	21
9	Schematic Illustration of Keshary-Chien Diffusion Cell	24
10	Schematic Illustration of the Modified Diffusion Cell Used in This Study.....	25
11	Scanning Curve of Nifedipine in PEG 400 : Ethanol (1:1) by UV Spectrophotometer. (Maximum Wavelength = 332 nm.) (n = 2).....	45

Figure		Page
12	Calibration Curve of Nifedipine in 1:1 PEG 400 : Ethanol at 332 nm. ( $Y = 13.6536 X + .0063$ , $r = 0.9988$ ) ( $n = 2$ )..	46
13	Typical HPLC chromatogram of (A) control rabbit's serum before administration of nifedipine;(B) control serum spiked with 2 ug/ml internal standard (4-dimethylamino-benzaldehyde) and 0.8 ug/ml nifedipine; and (C) rabbit's serum taken 1 hour after nifedipine administration prepared from PVA-PVP copolymers.....	48
14	Calibration Curve of Nifedipine-Internal Standard (4-Dimethylaminobenzaldehyde) Ratio As A Function of Serum Nifedipine Concentration.....	49
15	Drug Released-Time Profiles of Nifedipine TDDS Containing Various Concentration of Pluronic <sup>(R)</sup> F127.....	51
16	Drug Released-/Time Profiles of Nifedipine TDDS Containing Various Concentration of Pluronic <sup>(R)</sup> F127.....	52
17	Log Drug Released-Time Profiles of Nifedipine TDDS Containing Various Concentration of Pluronic <sup>(R)</sup> F127....	53
18	Drug Released-Time Profiles of Nifedipine TDDS Containing Various Ratio of PEG 4000 : PEG 400.....	55
19	Drug Released-/Time Profiles of Nifedipine TDDS Containing Various Ratio of PEG 4000 : PEG 400.....	56

Figure		Page
20	Log Drug Released-Time Profiles of Nifedipine TDDS Containing Various Ratio of PEG 4000 : PEG 400.....	57
21	Drug Released-Time Profiles of Nifedipine TDDS Coniaining Various Concentration of PVA-PVP Copolymers.....	58
22	Drug Released-/Time Profiles of Nifedipine TDDS Coniaining Various Concentration of PVA-PVP Copolymers.....	59
23	Log Drug Released-Time Profiles of Nifedipine TDDS Coniaining Various Concentration of PVA-PVP Copolymers.	60
24	Drug Released-Time Profiles of Nifedipine TDDS Containing Various Concentration of Methocel <sup>(R)</sup> A 4M.....	62
25	Drug Released-/Time Profiles of Nifedipine TDDS Containing Various Concentration of Methocel <sup>(R)</sup> A 4M.....	63
26	Log Drug Released-Time Profiles of Nifedipine TDDS Containing Various Concentration of Methocel <sup>(R)</sup> A 4M.....	64
27	Drug Released-Time Profiles of Nifedipine TDDS Containing Various Concentration of Methocel <sup>(R)</sup> K 4M.....	65
28	Drug Released-/Time Profiles of Nifedipine TDDS Containing Various Concentration of Methocel <sup>(R)</sup> K 4M.....	66
29	Log Drug Released-Time Profiles of Nifedipine TDDS Containing Various Concentration of Methocel <sup>(R)</sup> K 4M.....	67

Figure		Page
30	Drug Released-Time Profiles of Nifedipine TDDS Containing Various Concentration of Methocel <sup>(R)</sup> K100M.....	68
31	Drug Released-/Time Profiles of Nifedipine TDDS Containing Various Concentration of Methocel <sup>(R)</sup> K100M.....	69
32	Log Drug Released-Time Profiles of Nifedipine TDDS Containing Various Concentration of Methocel <sup>(R)</sup> K100M.....	70
33	Serum Drug Concentration-Time Profiles of Nifedipine TDDS Containing 30% of PVA-PVP Copolymers in Three Rabbits.....	76
34	Serum Drug Concentration-Time Profiles of Nifedipine TDDS Containing 35% of Pluronic <sup>(R)</sup> F 127 in Three Rabbits.....	77
35	Helical Conformation of Polymers.....	83
36	Lattice Structure of Polymer.....	85