# ผลของสูตรตำรับ แสง และความชื้นสัมพัทธ์ ต่อความคงตัวในสถานะของแข็งของไมโครสเฟียร์โดยการพ่นแห้งของไนเฟดิพีน

เรือตรีหญิง ปณยา บาลโพธิ์


วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2543

ISBN 974-13-1071-4

# EFFECTS OF FORMULATION, LIGHT AND RELATIVE HUMIDITY ON SOLID-STATE STABILITY OF NIFEDIPINE SPRAY DRIED MICROSPHERES

SECOND LIEUTENANT PANAYA BANPHO

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Sciences in Pharmacy

Department of Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2000

ISBN 974-13-1071-4

| | |
|---|---|
| Thesis Title | Effects of formulation, light and relative humidity on solid-state stability of nifedipine spray dried microspheres |
| By | Second Lieutenant Panaya Banpho |
| Field of Study | Pharmacy |
| Thesis Advisor | Associate Professor Suchada Chutimaworapan, Ph.D. |
| Thesis Co-advisor | Associate Professor Garnpimol C. Ritthidej, Ph.D. |

---

Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master 's Degree

..... Dean of Faculty of Pharmaceutical Sciences

(Associate Professor Sunibhond Pummangura, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

..... Chairman

(Associate Professor Uthai Suvanakoot, Ph. D.)

..... Thesis Advisor

(Associate Professor Suchada Chutimaworapan, Ph.D.)

..... Thesis Co-advisor

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

..... Member

(Assistant Professor Chamnan Paddarapanich, Ph.D.)

..... Member

(Assistant Professor Panida Wayamhasuwan, Ph.D.)

ปณยา บาลโพธิ์ : ผลของสูตรตำรับ แสง และความชื้นสัมพัทธ์ ต่อความคงตัวในสถานะของแข็งของไมโครสเฟียร์โดยการฟ่นแห้งของไนเฟดิพีน. (EFFECT OF FORMULATION, LIGHT AND RELATIVE HUMIDITY ON SOLID-STATE STABILITY OF NIFEDIPINE SPRAY DRIED MICROSPHERES)
อ. ที่ปรึกษา : รศ. ดร. สุชาดา ชุติมาวรพันธ์ อ. ที่ปรึกษาร่วม : รศ. ดร. กาญจน์พิมล ฤทธิเดช, 242 หน้า. ISBN 974-13-1071-4.

การศึกษาความคงตัวในสถานะของแข็งของไมโครสเฟียร์ของไนเฟดิพีนโดยการพ่นแห้ง ได้ศึกษาถึงอิทธิพลของอัตราส่วนระหว่างพอลิเมอร์ร่วม (ยูดราจิต อาร์เอส100 และพีวีพี เค30) อุณหภูมิของลมเข้า ขนาดของไมโครสเพียร์ อัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ ความเข้มของแสง และการเติมสารดูดกลืนรังสียูวี (เคอร์คิวมิน สารสกัดเคอร์คิวมิน ทาร์ทราซีน และซันเซตเยลโลว์) และสารต้านออกซิเดชัน (โซเดียมไบซัลไฟต์) ต่อความคงตัวต่อแสงของไมโครสเฟียร์ของไนเฟดีพีน และอิทธิพลของความชื้นสัมพัทธ์ต่อความคงตัวทางเคมีและกายภาพของไมโครสเฟียร์ของไนเฟดีพีน การวิเคราะห์ปริมาณไนเฟดิพีนใช้วิธีลิควิดโครมาโทกราฟีชนิดความดันสูง พบว่าการเสื่อมสลายเป็นไปตามจลนศาสตร์อันดับหนึ่ง การเพิ่มปริมาณพีวีพี เค30 ในสูตรตำรับ อุณหภูมิของลมเข้า และอัตราส่วนระหว่างยาต่อพอลิเมอร์ ทำให้ค่าคงที่อัตราการเสื่อมสลายโดยแสงของไมโครสเฟียร์ของไนเฟดีพีนเพิ่มขึ้น ($p<0.05$) การลดขนาดอนุภาคซึ่งวัดขนาดโดยอิมเมจอนาไลเซอร์พบว่าเพิ่มค่าคงที่อัตราการเสื่อมสลาย ($p<0.05$) การเพิ่มปริมาณความเข้มของแสงทำให้ค่าคงที่อัตราการเสื่อมสลายโดยแสงของไมโครสเฟียร์ของไนเฟดิพีนเพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน ($p<0.05$) การเติมเคอร์คิวมินสามารถป้องกันการเสื่อมสลายโดยแสงของไนเฟดิพีนได้ดีที่สุดในกลุ่มของสารดูดกลืนรังสียูวีและสารต้านออกซิเดชันที่ศึกษา ทั้งในรูปสารละลาย และของแข็งของไนเฟดิพีน ความชื้นสัมพัทธ์ไม่มีผลต่อความคงตัวทางเคมีของไมโครสเฟียร์ของไนเฟดีพีน การดูดความชื้นของไมโครสเฟียร์ของไนเฟดิพีนเพิ่มขึ้นตามค่าความชื้นสัมพัทธ์และปริมาณพีวีพี เค30 ค่าความชื้นสัมพัทธ์วิกฤตของไมโครสเฟียร์สามารถหาได้จากความชื้นสัมพัทธ์ซึ่งอัตราการดูดความชื้นเป็นศูนย์ การสัมผัสต่อแสง ความชื้น และอุณหภูมิในบรรยากาศ ไม่ทำให้ไมโครสเฟียร์ของไนเฟดีพีนซึ่งมีเคอร์คิวมินเกิดการเสื่อมสลาย ไม่มีความแตกต่างระหว่างค่าคงที่อัตราการละลายตามสมการของฮิกุชิของไมโครสเฟียร์ของไนเฟดีพีน และไมโครสเฟียร์ของไนเฟดีพีนซึ่งมีเคอร์คิวมิน

ภาควิชา .....เภสัชกรรม..... ลายมือชื่อนิสิต .....
สาขาวิชา .....เภสัชกรรม..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....
ปีการศึกษา .....2543..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

## 4276574833 : MAJOR PHARMACY

KEY WORD: NIFEDIPINE / STABILITY / LIGHT / HUMIDITY / MICROSPHERES / SPRAY DRYING

2LT. PANAYA BANPHO RTN. : EFFECTS OF FORMULATION, LIGHT AND RELATIVE HUMIDITY ON SOLID-STATE STABILITY OF NIFEDIPINE SPRAY DRIED MICROSPHERES.

THESIS ADVISOR : ASSOC.PROF. SUCHADA CHUTIMAWORAPAN, Ph.D.

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

242 pp. ISBN 974-13-1071-4.

The solid-state of nifedipine spray dried microspheres was investigated to determine the effect of the ratio between combined polymers (Eudragit RS100 and PVP K30), the inlet air temperature, the microsphere size, the drug-polymer ratio, the light intensity and the addition of UV absorbers (curcumin, curcumin crude extract, tartrazine and sunset yellow) and antioxidant (sodium bisulfite) on the photostability of nifedipine microspheres and the effect of relative humidity on the chemical and physical stabilities of nifedipine microspheres. The high pressure liquid chromatographic method was used for nifedipine analysis. The degradation was shown to follow the first-order kinetics. The increase of PVP K30 in formula, inlet air temperature and drug-polymer ratio increased the photodegradation rate constant ($p<0.05$). The small particle size as measured by the image analyzer was found to significantly increase the degradation rate constant ($p<0.05$). The light intensity increment also increased the degradation rate constant of nifedipine microspheres ($p<0.05$). The addition of curcumin gave the highest protection power among other UV absorbers and antioxidant studied, both in solution and solid-state of nifedipine. The relative humidity did not influence the chemical stability of nifedipine microspheres. The moisture uptake of nifedipine microspheres increased with the relative humidity and the PVP K30 content. The critical relative humidities were determined from the relative humidity at which the water uptake rate was zero. On exposrure to light, relative humidity and temperature in the ambient atmosphere, no degradation was found in the stabilized nifedipine microspheres by curcumin. There was no difference between the Higuchi dissolution rate constants of nifedipine microspheres with and without curcumin.

Department.....Pharmacy..... Student' s signature.....

Field of Study.....Pharmacy..... Advisor' s signature.....

Academic Year.....2543..... Co-advisor' s signature.....

# ACKNOWLEDGEMENT

I could not have completed this experiment in the time available without the dedicated, warm encouragement and hospitality, as well as valuable guidance and assistance from a number of people.

I would like to extend most sincere thanks and deep gratitude to my thesis advisor, Associate Professor Dr. Suchada Chutimaworapan for her critical comments, helpful suggestions and sagacious advice.

Special thanks are also due to my co-advisor, Associate Professor Dr. Garnpimol C. Ritthidej, and to all the members of my thesis committee, for their kind and valuable comments and enlightening discussions.

In addition, I am indebted to the warm hospitality of the head of the Department and several members of the Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University for allowing me to use the laboratory and apparatus.

I would like to express thanks to the Department of Food Chemistry for kind allowing me to use the spray dryer, to Associate Professor Dr. Uthai Suvanakoot for the dissolution apparatus and to Assistant Professor Pongsak Kanluan for the image analyzer. I also thank the Rhom Pharma, Ltd. for support in obtaining chemicals.

My sincere appreciation goes to Miss Chutima Sinsuebpol and the graduate classmates of 1999, Department of Pharmacy, particularly Miss Utsana Puapermpoonsiri, Miss Verisa Binjehsoh and Mister Saroch Onlaor who have been giving me moral support and valuable assistance through the experiments.

Finally, this experiment would not have been successful without sweet love, care and support from my parents.

# CONTENTS

# LIST OF TABLES

# LIST OF TABLES (CONT.)

# LIST OF TABLES (CONT.)

# LIST OF TABLES (CONT.)

# LIST OF TABLES (CONT.)

# LIST OF TABLES (CONT.)

# LIST OF TABLES (CONT.)

# LIST OF TABLES (CONT.)

# LIST OF TABLES (CONT.)

# LIST OF TABLES (CONT.)

# LIST OF TABLES (CONT.)

# LIST OF TABLES (CONT.)

# LIST OF TABLES (CONT.)

# LIST OF FIGURES

# LIST OF FIGURES (CONT.)

# LIST OF FIGURES (CONT.)

# LIST OF FIGURES (CONT.)

# LIST OF FIGURES (CONT.)

# LIST OF ABBREVIATIONS

| | | |
|---|---|---|
| µm | = | micrometer |
| ANOVA | = | analysis of variance |
| CRH | = | critical relative humidity |
| CV | = | coefficient of variation |
| h | = | hour |
| HPLC | = | high pressure liquid chromatography |
| k | = | degradation rate constant |
| K | = | release rate constant |
| klux | = | kilolux |
| mg | = | milligram |
| min | = | minute |
| ml | = | milliliter |
| mm | = | millimeter |
| ng | = | nanogram |
| nm | = | nanometer |
| $^{o}C$ | = | degree Celcius |
| PVP K30 | = | Povidone K30 |
| R | = | correlation coefficient |
| $R^2$ | = | coefficient of determination |
| RH | = | relative humidity |
| rpm | = | revolution per minute |
| SD | = | standard deviation |
| UV | = | ultraviolet |
| w/v | = | weight by volume |