

๐๐๒/

การศึกษาจลนพลศาสตร์การปลดปล่อยและการแพร่ผ่านของนิโคติน
จากระบบนำส่งยาทางผิวหนังที่ควบคุมด้วยเมมเบรนในหลอดทดลอง



นางสาวปราณีต โอปะณะโสภิต

ศูนย์วิทยทรัพยากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย


พ.ศ. 2538

ISBN 974-631-158-1

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I16697200

IN-VITRO STUDY OF THE RELEASE AND PERMEATION KINETICS
OF NICOTINE FROM TRANSDERMAL DELIVERY
SYSTEM WITH RATE-LIMITING MEMBRANE



Miss Praneet Opanasopit

ศูนย์วิทยทรัพยากร
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 974-631-158-1

Thesis Title In-vitro Study of the Release and Permeation Kinetics of
Nicotine from Transdermal Delivery System with Rate-
limiting Membrane
By Miss Praneet Opanasopit
Department Manufacturing Pharmacy
Thesis Advisor Associate Professor Kaisri Umprayn, 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.)

Kaisri Umprayn
..... Thisis Advisor
(Associate Professor Kaisri Umprayn, Ph.D.)

Paranee Thanomkiat
..... Member
(Associate Professor Paranee Thanomkiat)

Panida Vayumhasuwan
..... Member
(Panida Vayumhasuwan, Ph.D.)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว



ปราณีต โอปะณะโสภิต : การศึกษาจลนพลศาสตร์การปลดปล่อยและการแพร่ผ่านของนิโคตินจากระบบนำส่งยาทางผิวหนังที่ควบคุมด้วยเมมเบรนในหลอดทดลอง (IN-VITRO STUDY OF THE RELEASE AND PERMEATION KINETICS OF NICOTINE FROM TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEM WITH RATE-LIMITING MEMBRANE) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร.ไกรสิทธิ์ อัมพรายนน์, 136 หน้า. ISBN 974-631-158-1

การตั้งตำรับนิโคตินในรูปแบบนำส่งยาทางผิวหนังควบคุมด้วยเมมเบรน โดยศึกษาปัจจัยบางประการที่มีผลต่อความคงตัว และการปลดปล่อยด้วยยา ปัจจัยที่ศึกษา ได้แก่ พีเอช ตัวทำละลาย/กระสายยา สารต้านออกซิเดชัน/สารจับโลหะหนัก และชนิดของพอลิเมอร์ การทดสอบความคงตัวของสูตรตำรับทำแบบเร่งที่ $45 \pm 1^\circ\text{C}$ เป็นเวลา 4 สัปดาห์ การศึกษาการปลดปล่อยด้วยยาในหลอดทดลองผ่านเมมเบรน แผ่นกาวและผิวหนังโดยใช้ modified Keshery-Chien diffusion cell การศึกษานี้เพื่อพัฒนาระบบนำส่งนิโคตินทางผิวหนัง ให้นิโคตินมีความคงตัวที่สุด และสามารถปลดปล่อยนิโคตินใกล้เคียงกับยาในท้องตลาด (Nicotinell^R - TTS)

การศึกษาขั้นตอนก่อนกำหนดสูตรตำรับในระบบไม่มีน้ำ ผลของตัวทำละลาย/กระสายยาต่อความคงตัวเรียงลำดับดังนี้ mineral oil > silicone oil > simethicone > glycerin ~ PG > PEG 400 และอัตราการปลดปล่อย/ซึมผ่านผิวหนังเรียงลำดับดังนี้ silicone oil > simethicone > mineral oil > glycerin > PEG 400 > PG ผลที่ได้แสดงว่า mineral oil เป็นกระสายยาที่ดีที่สุดสำหรับนิโคติน การศึกษาขั้นตอนก่อนกำหนดสูตรตำรับในระบบที่มีน้ำพบว่า พีเอชมีผลต่อสัมประสิทธิ์การแบ่งภาคระหว่างชั้น n-octanol กับชั้นบัฟเฟอร์ โดยพีเอชสูงชันนิโคตินจะอยู่ที่ชั้น n-octanol มากชันนิโคตินในสารละลายที่เป็นต่างจะมีความคงตัวมากกว่าในสภาวะที่เป็นกรด การปลดปล่อย/ซึมผ่านผิวหนังเรียงลำดับดังนี้ พีเอช 10.5 > 8.5 > 6.5 อย่างไรก็ตามพีเอชสูงมากทำให้เกิดการระคายเคืองต่อผิวหนังจากการศึกษาพีเอชที่เหมาะสมอยู่ในช่วงประมาณ 8-8.5 สำหรับสารต้านออกซิเดชันในน้ำ พบว่า sodium EDTA 0.05% w/w ร่วมกับ sodium sulfite 0.50% w/w มีประสิทธิภาพสำหรับความคงตัวของนิโคตินมากที่สุด การพัฒนาขึ้นกักเก็บยาของนิโคตินในระบบนำส่งยาทางผิวหนังมี 3 ระบบคือ (1) นิโคติน-mineral oil (2) นิโคติน-สารก่อเจล พวก carbomer 934, pluronic F-127 (3) นิโคติน-ethylene vinyl acetate copolymer (EVAcO) สรุปได้ว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ Nicotinell^R-TTS นิโคติน-mineral oil นิโคติน-carbomer 934 0.3% w/w นิโคติน-EVAcO 5% w/w นิโคติน-EVAcO 10% w/w-mineral oil 10% w/w ให้การปลดปล่อย/ซึมผ่านผิวหนังใกล้เคียงกับ Nicotinell^R-TTS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ANOVA) จลนพลศาสตร์การซึมผ่านผิวหนังเป็นแบบ Higuchi's model ยกเว้นตำรับนิโคติน-EVAcO 10% w/w-mineral oil 10% w/w จลนพลศาสตร์เป็นปฏิกิริยาอันดับหนึ่ง

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

ลายมือชื่อนิสิต.....ปราณีต โอปะณะโสภิต.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....อ.ดร.ไกรสิทธิ์ อัมพรายนน์.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

C575192 : MAJOR MANUFACTURING PHARMACY

KEY WORD: TRANSDERMAL NICOTINE/ NICOTINE PATCH/ SKIN PERMEATION

PRANEET OPANASOPIT : IN-VITRO STUDY OF THE RELEASE AND PERMEATION KINETICS OF NICOTINE FROM TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEM WITH RATE-LIMITING MEMBRANE. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. KAISRI UMPRAYN, Ph.D. 136 pp. ISBN 974-631-158-1

Nicotine transdermal delivery systems (TDS) with rate limiting membrane were formulated by studying some factors effecting stability and release of drug. These included pH, solvents/vehicles, antioxidant/ chelating agent and type of polymers. The stability test of formulas were accelerated at $45 \pm 1^\circ \text{C}$ for 4 weeks. In-vitro release through membrane adhesive and skin using modified Keshery-Chien diffusion cell. The purpose of this study is to develop nicotine-TDS with maximum nicotine stability and similar release with a commercial drug (Nicotinell^R - TTS).

In non-aqueous preformulation studies, the effects of solvents/ vehicles on stability could be ranked in the following order : mineral oil > silicone oil > simethicone > glycerin ~ PG > PEG 400. The rank order of drug release/skin permeation rates were obtained as follows : silicone oil > simethicone > mineral oil > glycerin > PEG 400 > PG. The results indicated that mineral oil was the best vehicle for nicotine. In aqueous preformulation studies, the results indicated that pH effected the n-octanol/buffer partition coefficient; the increased in pH value increased the amount of nicotine in n-octanol. Nicotine in a basic solution was more stable than in an acidic solution. The release/skin permeations were as follows : pH 10.5 > 8.5 > 6.5. However, vehicles of higher pH value were more likely to irritate the body skin. Therefore, from this study the suitable pH value was approximately 8-8.5. For aqueous antioxidants, the combination of 0.05% w/w sodium EDTA and 0.50% w/w sodium sulfite was the most effective for nicotine stability. The development of reservoir layer in nicotine-TDS was formulated in 3 systems : (1) nicotine-mineral oil (2) nicotine-gelling agent; carbomer 934, pluronic F-127, and (3) nicotine-ethylene vinyl acetate copolymer (EVAcO). In summary, nicotine-mineral oil, nicotine-0.3% w/w carbomer 934, nicotine-5% w/w EVAcO, and nicotine-10% w/w EVAcO-10% w/w mineral oil showed similar release/skin permeation rate with statistically significant (ANOVA) to Nicotinell^R -TTS. The skin permeation kinetics of all formulas were Higuchi's model except for nicotine-10% w/w EVAcO-10% w/w mineral oil found to be first order kinetic.



ภาควิชา..... เกษษตสาหรรม.....

ลายมือชื่อนิสิต..... ปงนัถ โปนดะโปสภิต.....

สาขาวิชา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... *ศาสตราจารย์ ดร. อรรถพร*.....

ปีการศึกษา..... 2537.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....



ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude to my thesis advisor, Associate Professor Kaisri Umprayn, Ph.D., for his helpful advices, invaluable guidance, and encouragement throughout this study. His patience, kindness and understanding are deeply appreciated.

I am much thankful to all staff of the department of physiology, for their kindly supporting of water bath and thermostat used throughout this study.

The staff of Pharmaceutical Technology Services Centre (A UNIDO Supported Project) for their co-operation in analyzing and determining HPLC and UV spectrum.

To the other members of thesis committee, I wish to appreciate for their valuable suggestions.

To all of manufacturing pharmacy staffs, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for their advice and helpful co-operation.

To my friends for their friendship, understanding and encouragement.

Finally, to my parents and my brothers for their love, kindness, encouragement and cheerfulness throughout my graduate study.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



CONTENTS

	PAGE
THAI ABSTRACT.....	iv
ENGLISH ABSTRACT.....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
CONTENT.....	vii
LIST OF TABLES.....	viii
LIST OF FIGURES.....	x
LIST OF ABBREVIATIONS.....	xiv
CHAPTER	
I INTRODUCTION.....	1
II MATERIALS AND METHOD.....	40
III RESULTS.....	52
IV DISCUSSION AND CONCLUSIONS.....	98
REFERENCES.....	114
APPENDICES.....	119
VITAE.....	136

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

TABLE	PAGE
1. Current commercial nicotine dosage forms.....	14
2. Comparison of systemic characteristics of nicotine-TDS.....	14
3. Categorization of polymer systems for controlled release systems.....	21
4. Representative of commercial transdermal products.....	28
5. Experimental studies of the effect of antioxidant/chelating agent on nicotine stability.....	50
6. Absorbance of nicotine in phosphate buffer at 260 nm by UV spectrophotometry.....	55
7. Degree of intensity for color change of 5 % w/w nicotine in various vehicles after keeping at 45°C for 4 weeks.....	58
8. Average cumulative release of nicotine per surface area (mg/cm ²) from nicotine-TDS patch containing 5 % w/w nicotine (2.5 mg/cm ²) in various vehicles (n=3).....	60
9. Average cumulative skin permeation of nicotine per surface area (mg/cm ²) from nicotine-TDS patch containing 5% w/w nicotine (2.5 mg/cm ²) in various vehicles (n=3).....	61
10. The results of n-octanol/buffer partition coefficient as a function of pH values.....	65
11. Physical characteristics change of nicotine in aqueous solutions at pH range of 2-10.....	70
12. Percentage recover of nicotine in pH 2-10.5 phosphate buffer after keeping at 45°C for 4 weeks analysed by HPLC method.....	72
13. The average cumulative amount of nicotine release and skin permeation per surface area (mg/cm ²) from nicotine-TDS patch containing 5 % w/w nicotine (2.5 mg/cm ²) in aqueous vehicles with the pH's of 6.5, 8.5 and 10.5 (n=3).....	73
14. Effect of sodium sulfite and sodium EDTA on the stability of nicotine in aqueous vehicle after keeping at 45°C for 4 weeks.....	77
15. Formulas of nicotine-mineral oil systems.....	78
16. Formulas of nicotine-carbomer 934 systems.....	79
17. Formulas of nicotine-pluronic F-127 systems.....	79
18. Formulas of nicotine-EVA copolymer systems.....	80

LIST OF TABLES (CONT.)

TABLE	PAGE
19. Stability of nicotine-TDS preparation after keeping at 45°C for 4 weeks.....	80
20. The average cumulative amount of nicotine release per surface area (mg/cm ²) from nicotine-TDS in mineral oil vehicles as compared to Nicotinell® -TTS(n=3).....	81
21. The average cumulative amount of nicotine release per surface area (mg/cm ²) from nicotine-TDS in carbomer 934 systems (n=3).....	82
22. Average cumulative amount of nicotine release per surface area (mg/cm ²) from nicotine-TDS in pluronic F-127 systems (n=3).....	82
23. Average cumulative amount of nicotine release per surface area (mg/cm ²) from nicotine-TDS in EVA copolymer systems (n=3).....	83
24. Average cumulative amount of nicotine skin permeation per surface area (mg/cm ²) from nicotine-TDS in mineral oil vehicle as compared to Nicotinell®-TTS (n=3).....	83
25. Average cumulative amount of nicotine skin permeation per surface area (mg/cm ²) from nicotine-TDS in carbomer 934 systems (n=3).....	84
26. Average cumulative amount of nicotine skin permeation per surface area (mg/cm ²) from nicotine-TDS in EVA copolymer systems (n=3).....	84
27. The analysis of nicotine release kinetics and mechanism in various formulas.....	97
28. The analysis of nicotine skin permeation kinetics and mechanism in various formulas.....	97
29. The skin permeation rates of nicotine form transdermal patches.....	109
30. Analysis of variance of drug skin permeation rates of nicotine transdermal patches.....	110
31. Comparison of means of skin permeation rates of nicotine transdermal patches using Duncan's new multiple range test.....	110

LIST OF FIGURES

FIGURE	PAGE
1. Molecular structure of nicotine.....	6
2. Major pathways of nicotine metabolism.....	11
3. Chemical structures of nicotine and its major metabolites.....	12
4. Quantitative disposition of nicotine based on the analysis of 24 hours urine collections in 25 habitual cigarette smokers....	13
5. Structure formula of carbomer.....	16
6. Structure formula of poloxamer.....	17
7. Structure formula of EVA copolymer.....	18
8. Diagram of transdermal drug delivery and percutaneous absorption.....	30
9. Cross-sectional view of several TDS : (a) PSA matrix devices; (b) membrane-moderated TDS;(c) adhesive- controlled TDS; (d) microreservoir-type TDS; (e) matrix dispersion-type TDS.....	34
10. Diagrammatic illustration and comparison of Franz and Keshary-chien diffusion cells.....	36
11. Schematic illustration of Valia-chien horizontal diffusion cells	37
12. Schematic illustration of Patch cell assembly.....	39
13. Schematic illustration of the modified diffusion cell used in this study.....	44
14. Scanning electron microscope of ethylene vinyl acetate copolymer containing 9 % vinyl acetate.....	45
15. Cross sectional view of the rate-controlling membrane of TDS in this study.....	46
16. UV-scanning curve of 40 µg/ml nicotine showing maximum absorbance at 260 nm.....	54
17. High performance liquid chromatogram of nicotine and dexamethasone (internal standard) at 260 nm (1; nicotine (A) 5.0 µg/ml (B) 40.0 µg/ml 2; dexamethasone (A) and (B) 5.0 µg/ml).....	56
18. Calibration curve of nicotine-internal standard peak area ratio as a function of nicotine concentraion range of 5-50 µg/ml.....	57
19. Physical stability of 5% w/w nicotine in various vehicles after keeping at 45°C for 4 weeks.....	59

LIST OF FIGURES (CONT.)

FIGURE	PAGE
20. Average release-time profiles of nicotine-TDS patch containing 5% w/w nicotine in various vehicles (n=3).....	61
21. Average skin permeation-time profiles of nicotine-TDS patch containing 5% w/w nicotine in various vehicles (n=3).....	62
22. Average logarithm of drug remaining-time profiles of nicotine-TDS patch containing 5% w/w nicotine in various vehicles (n=3).....	63
23. Average skin permeation-square root of time profiles of nicotine-TDS patch containing 5% w/w nicotine in various vehicles (n=3).....	64
24. Apparent partition coefficient as a function of pH value.....	66
25. Determination of K_u and K_{ip} of nicotine in n-octanol : phosphate buffer system	68
26. Variation of $\log(k/k_u)$ as a function of pH values.....	69
27. Color change of nicotine aqueous solutions at pH value of 2, 4, 6.5, 8.5 and 10.5 after keeping at 45°C for 4 weeks.....	71
28. Typical accelerated pH stability profiles on preformulation studies of nicotine in pH 2-10.5 phosphate buffer solutions after keeping at 45°C for 4 weeks.....	72
29. Average release-time profiles of nicotine-TDS patch containing 5% w/w nicotine in aqueous vehicle at pH values of 6.5, 8.5 and 10.5 (n=3).....	74
30. Skin permeation-time profiles of nicotine-TDS patch containing 5% w/w nicotine in aqueous vehicle at pH values of 6.5, 8.5 and 10.5 (n=3).....	75
31. Physical stability of 5% w/w nicotine in aqueous solution with antioxidant/chelating agent (according to Table 5) after keeping at 45°C for 4 weeks.....	77
32. Average release-time profile of Formula #1 compared to Nicotinell®-TTS (n=3).....	85
33. Average skin permeation-time profile of Formula #1 compared to Nicotinell®-TTS (n=3).....	85

LIST OF FIGURES (CONT.)

FIGURE	PAGE
34. Average logarithm of drug remaining-time profile of Formula #1 compared to Nicotinell®-TTS (n=3).....	86
35. Average skin permeation-square root of time profile of Formula #1 compared to Nicotinell®-TTS (n=3).....	86
36. Average release-time profile of Formula #3 compared to Nicotinell®-TTS (n=3).....	87
37. Average skin permeation-time profile of Formula #3 compared to Nicotinell®-TTS (n=3).....	87
38. Average logarithm of drug remaining-time profile of Formula #3 compared to Nicotinell®- TTS (n=3).....	88
39. Average skin permeation-square root of time profile of Formula #3 compared to Nicotinell®- TTS (n=3).....	88
40. Average release-time profiles of Formula # 4-7 compared to Nicotinell®-TTS (n=3).....	89
41. Average skin permeation-time profiles of Formula # 4-7 compared to Nicotinell®-TTS (n=3).....	89
42. Average logarithm of drug remaining-time profiles of Formula #4-7 compared to Nicotinell®-TTS (n=3).....	90
43. Average skin permeation-square root of time profiles of Formula #4-7 compared to Nicotinell®-TTS (n=3).....	90
44. Average release-time profiles of Formula # 8-10 compared to Nicotinell®-TTS (n=3).....	91
45. Average release-time profiles of Formula #11-14 compared to Nicotinell®-TTS (n=3).....	91
46. Average skin permeation-time profiles of Formula #11-14 compared to Nicotinell®-TTS (n=3).....	92
47. Average logarithm of drug remaining-time profiles of Formula #11-14 compared to Nicotinell®-TTS (n=3).....	92
48. Average skin permeation-square root of time profiles of Formula #11-14 compared to Nicotinell®-TTS (n=3).....	93
49. Average release-time profile of Formula #15 compared to Nicotinell®-TTS (n=3).....	93
50. Average skin permeation-time profile of Formula #15 compared to Nicotinell®-TTS (n=3).....	94

LIST OF FIGURES (CONT.)

FIGURE	PAGE
51. Average logarithm of drug remaining-time profile of Formula #15 compared to Nicotinell®-TTS (n=3).....	94
52. Average skin permeation-square root of time profile of Formula #15 compared to Nicotinell®-TTS (n=3).....	95
53. Schematic view of nicotinell®-TTS.....	105



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF ABBREVIATIONS



ANOVA	:	Analysis of variance
°C	:	Degree Celcius
C _{MAX}	:	Maximum Plasma Concentration
cm	:	Centimetre
cm ²	:	Square Centimetre
CNS	:	Central Nervous System
conc.	:	Concentration
CUM.	:	Cumulative
df	:	Degree of Freedom
Fig.	:	Figure
g	:	Gram
HPLC	:	High Performance Liquid Chromatography
hr.	:	hour
LSR	:	Least Significant Ranges
µg	:	Microgram
mg	:	Milligram
ml	:	Millilitre
MS	:	Mean square
ng	:	Nanogram
PEG 400	:	Polyethylene glycol 400
PG	:	Propylene glycol
PSA	:	Pressure Sensitive Adhesive
r ²	:	Coefficient of correlation
SD	:	Standard deviation
SS	:	Sum of square
TDS	:	Transdermal Delivery System
TTS	:	Transdermal Therapeutic System
VS	:	Versus
w/w	:	Weight by weight
x	:	Mean