NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS (NLC) – STABILITY IMPROVEMENT AND RELEASE MODIFICATION OF ASCORBYL PALMITATE AND COENZYME Q_{10}

VEERAWAT TEERANACHAIDEEKUL

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY
(PHARMACEUTICS)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2008

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

Copyright by Mahidol University

ระบบตัวพาไขมันขนาดนาโนเมตร – การเพิ่มความคงตัวและปรับเปลี่ยนการปลดปล่อยของแอสคอบิล ปาล์มิเตทและโคเอนไซม์คิวเทน
NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS (NLC) – STABILITY IMPROVEMENT AND RELEASE MODIFICATION OF ASCORBYL PALMITATE AND COENZYME Q_{10}
วีรวัฒน์ ตีรณะชัยดีกุล 4536874 PYPT/D

ปร.ด. (เภสัชการ)
คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: วราภรณ์ จรรยาประเสริฐ, Ph.D., RAINER H. MÜLLER, Ph.D., ณรงค์ สาริสุต, Ph.D., ELIANA B. SOUTO, Ph.D.

บทคัดย่อ

จุดประสงค์ของการทดลองนี้เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อคุณสมบัติทางกายภาพและเคมีของระบบตัวพาไขมันขนาดนาโนเมตรของโคเอนไซม์คิวเทนและแอสคอบิล ปาล์มิเตท ระบบตัวพาไขมันขนาดนาโนเมตรของโคเอนไซม์คิวเทนและแอสคอบิล ปาล์มิเตทนประกอบไปด้วยไขมัน น้ำมัน และสารลดแรงตึงผิวชนิดต่างๆ และเตรียมโดยอาศัยเทคนิคของโฮโมจีไนเซชันความดันสูง หลังจากผลิตและเก็บไว้เป็นเวลา 1 ปี อนุภาคของระบบไขมันขนาดนาโนเมตรของโคเอนไซม์คิวเทนอยู่ระหว่าง 190 ถึง 250 นาโนเมตร และมีการกระจายตัวน้อยว่า 0.2 จากการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด กล้องจุทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องผ่าน และกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนจากแรงอะตอม พบว่ารูปร่างของระบบไขมันขนาดนาโนเมตรของโคเอนไซม์คิวเทนเบี่ยงเบนไปจากทรงกลม การใส่โคเอนไซม์คิวเทนและน้ำมันเข้าในในระบบไขมันขนาดนาโนเมตรของโคเอนไซม์คิวเทนส่งผลทำให้เกิดการจัดเรียงโครงสร้างภายในของไขมันไม่เป็นระเบียบ การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า การปลดปล่อยโคเอนไซม์คิวเทนออกจากระบบไขมันขนาดนาโนเมตรขึ้นกับปริมาณของน้ำมันในระบบ ไขมันขนาดนาโนเมตรของโคเอนไซม์คิวเทนซึ่งมีการปลดปล่อยยาเร็วในช่วงแรกและตามด้วยการปลดปล่อยยาอย่างช้าๆ ในช่วงหลัง จากการศึกษาความคงตัวทางเคมีในระยะยาวและในสภาวะเร่งพบว่าปริมาณโคเอนไซม์คิวเทนที่กักเก็บในไขมันขนาดนาโนเมตรสูงกว่าที่กักเก็บในระบบนาโนอิมัลชัน การศึกษาคุณสมบัติความหนืดและความยืดหยุ่น พบว่าไขมันขนาดนาโนเมตรของโคเอนไซม์คิวเทนมีคุณสมบัติของความเป็นของเหลวมากกว่าความยืดหยุ่น อย่างไรก็ตามไขมันขนาดนาโนเมตรของโคเอนไซม์คิวเทนแสดงคุณสมบัติยืดหยุ่นหลังจากเติมสารเพิ่มความหนืด ซึ่งคุณสมบัติดังกล่าวเป็นคุณสมบัติที่เหมาะสมสำหรับการใช้ทางเครื่องสำอาง ไขมันขนาดนาโนเมตรของแอสคอบิล ปาล์มิเตท มีขนาดอนุภาคระหว่าง 170 ถึง 270 นาโนเมตร และรูปร่างของไขมันขนาดนาโนเมตรของแอสคอบิล ปาล์มิเตท เบี่ยงเบนจากทรงกลมโดยการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องกราด กล้องจุทรรศน์อิเล็กตรอนแบบส่องผ่าน และกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนจากแรงอะตอม การปรับเปลี่ยนการปลดปล่อยของแอสคอบิล ปาล์มิเตท จากระบบไขมันขนาดนาโนเมตรสามารถทำได้โดยการปรับเปลี่ยนชนิดของไขมัน สารลดแรงตึงผิว และปริมาณของแอสคอบิล ปาล์มิเตท ที่ใส่เข้าไปในระบบ นอกจากนั้นยังขึ้นกับปฏิกริยาระหว่างแอสคอบิล ปาล์มิเตท และไขมันเป็นส่วนประกอบ จากการศึกษาความคงตัวทางเคมีระยะยาวพบว่าการเพิ่มความคงตัวของแอสคอบิล ปาล์มิเตทในระบบไขมันแข็งขนาดนาโนทำได้โดยการเลือกชนิดของไขมัน สารลดแรงตึงผิว เก็บที่อุณหภูมิที่เหมาะสมเช่น 4 องศาเซลเซียส แทนที่ออกซิเจนด้วยไนโตรเจน และเติมสารต้านอนุมูลอิสระในไขมันแข็งขนาดนาโนในระหว่างการผลิต การศึกษาการซึมผ่านในหลอดทดลองพบว่าโคเอนไซม์คิวเทนจากระบบไขมันแข็งสามารถซึมผ่านเข้าไปในผิวหนังชั้นที่ลึกที่แปดชั่วโมงแรกเนื่องจากความสามารถในการปกคลุมผิวหนัง ความเข้มและการซึมผ่านของสีไนเร็ดเข้าไปในผิวหนังชั้นที่ลึกจากระบบไขมันแข็งสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับระบบนาโนอิมัลชั่น ซึ่งขึ้นอยู่กับปริมาณของน้ำมันในระบบ ระบบไขมันขนาดนาโนของไนเร็ดที่ประกอบไปด้วยน้ำมัน 5 และ 10 เปอร์เซ็นต์ ให้ความเข้มของไนเร็ดที่สูงโดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ผิวหนังชั้นนอกและการซึมผ่านของไนเร็ดเข้าในยังผิวหนังที่ลึก เมื่อเทียบกับสูตรอื่นๆ

348 หน้า

Copyright by Mahidol University

NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS (NLC) – STABILITY IMPROVEMENT AND RELEASE MODIFICATION OF ASCORBYL PALMITATE AND COENZYME Q_{10}

VEERAWAT TEERANACHAIDEEKUL 4536874 PYPT/D

Ph.D. (PHARMACEUTICS)

THESIS ADVISORS: VARAPORN B. JUNYAPRASERT, Ph.D., RAINER H. MÜLLER, Ph.D., NARONG SARISUTA, Ph.D., ELIANA B. SOUTO, Ph.D.

ABSTRACT

This study aimed to evaluate the influence of variable parameters on the physicochemical properties of the NLC systems of Coenzyme Q_{10} (Q_{10}), a stable lipophilic drug and Ascorbyl palmitate (AP), an unstable amphiphilicdrug. The NLC systems of Q_{10} and AP were composed of different lipids, oils and surfactants and produced by the method of high pressure homogenization (HPH). The physicochemical properties of the NLC systems were subsequently evaluated by several experimental techniques. The mean particle of Q_{10}-loaded NLC after production and after 12 months of storage was in the range of 190 to 250 nm with a PI of lower than 0.2. By means of SEM, TEM and AFM, the particle shape of Q_{10}-loaded NLC deviated from sphericity. Incorporation of Q_{10} and oil into NLC resulted in a crystal disturbance of the inner structure of NLC. The *in vitro* drug release demonstrated that the amount of Q_{10} released from NLC was influenced by the oil content. The Q_{10}-loaded NLC revealed a faster release at the initial state and was followed by a prolonged release. From long-term and accelerate chemical stability, enhancement of chemical stability of Q_{10} could be achieved by means of NLC as compared to nanoemulsions (NE). By viscoelastic measurement, Q_{10}-loaded NLC dispersions showed viscous rather than elastic properties. However, incorporating the Q_{10}-loaded NLC into hydrogel resulted in the elastic property suitable for cosmetics use. For the AP-loaded NLC experiment, the mean particle size of all AP-loaded NLC formulations was in the colloidal size range between 170 and 270 nm. The particle shape of AP-loaded NLC deviated from the sphericity as indicated by SEM, TEM and AFM. Release modification of AP from NLC was achieved by using different types of lipid and surfactant, and varying the percentage of AP loading. In addition, the interaction between active ingredient and lipid would affect the release pattern. The long-term chemical stability of AP-loaded NLC can be enhanced by selecting suitable types of lipid, surfactant, proper storage conditions, i.e. 4°C, flushing with nitrogen gas or inert gas and incorporation of antioxidants into NLC during the production step. The *in vitro* skin permeation revealed that the deep penetration of Q_{10} from NLC at eight hours was due to the high occlusion factor. From the skin distribution study, the high intensity and deep penetration of Nile red were found after applying NLC as compared to NE and depended on the oil content in NLC. NLC containing 5% and 10% of oil provided the high intensity, deep penetration of Nile red as well as the higher epidermal targeting as compared to other formulations.

KEY WORDS: NANOSTRUCTURED LIPID CARRIERS, NLC, ASCORBYL PALMITATE, COENZYME Q_{10}, LIPID NANOPARTICLE

348 pp.

Copyright by Mahidol University