


ผลของสูตรตำรับและวิธีเตรียมต่อการเก็บกักตัวของไมนอกซีดิลนิโอโซม



นางสาว ปลุกิจิตต์ เชษฐรัตนนท์

ศูนย์วิทยทรัพยากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรม


คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-20006-8

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECTS OF FORMULATION AND PREPARATION METHOD ON DRUG ENTRAPMENT  
OF MINOXIDIL NIOSOMES



Miss Plookchit Chetratanont

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2002

ISBN 974-17-2006-8

Thesis Title                    Effects of formulation and preparation method on drug  
    entrapment of minoxidil niosomes  
By                                    Miss Plookchit Chetratanont  
Field of Study                    Pharmacy  
Thesis Advisor                   Nontima Vardhanabhuti, Ph.D.  
Thesis Co-advisor              Associate Professor Waraporn Suwakul


---

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

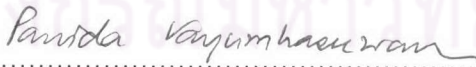
  
.....Dean of the Faculty of  
Pharmaceutical Sciences  
(Associate Professor Boonyong Tantisira, Ph.D.)

Thesis Committee

  
.....Chairman  
(Associate Professor Suchada Chutimaworapan, Ph.D.)

  
.....Thesis Advisor  
(Nontima Vardhanabhuti, Ph.D.)

  
.....Thesis Co-advisor  
(Associate Professor Waraporn Suwakul, M.Sc. in Pharm.)

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



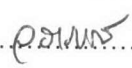
  
.....Member  
(Assistant Professor Warangkana Warisnoicharoen, Ph.D.)

ปลูกจิตต์ เศรษฐกิจด้านนันท: ผลของสูตรตำรับและวิธีเตรียมต่อการเก็บกักตัวยาคงของไมนอกซิดิล  
 ดิลนินไอโซม (EFFECTS OF FORMULATION AND PREPARATION METHOD ON  
 DRUG ENTRAPMENT OF MINOXIDIL NIOSOMES) อาจารย์ที่ปรึกษา: อ. ดร. นนทิมา  
 วรรณระภูติ, อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม: รศ. วราภรณ์ สุวภูล 89 หน้า. ISBN 974-17-2006-8.

เป็นที่ยอมรับโดยทั่วไปว่ายาเตรียมรูปแบบเวสิเคิลสามารถเพิ่มการซึมแทรกของยาผ่านเข้าสู่ผิวหนังได้ นิ  
 ไอโซมซึ่งเป็นยาเตรียมรูปแบบเวสิเคิลประเภทใหม่จึงเป็นทางเลือกที่ดีสำหรับใช้แทนลิโพโซมซึ่งประกอบ  
 ด้วยฟอสโฟลิพิดซึ่งมีราคาแพงและความคงตัวน้อยกว่า การศึกษานี้มุ่งถึงผลของปัจจัยของสูตรตำรับและกระบวนการ  
 การผลิตต่อความเป็นไปได้ในการเกิดนิโอโซมจากสารลดแรงตึงผิวที่ใช้โดยทั่วไป ไมนอกซิดิลเป็นตัวแทนสำหรับยา  
 ที่มีค่าสัมประสิทธิ์การกระจายตัวก้ำกึ่งซึ่งค่อนข้างยากที่จะพัฒนาสูตรตำรับยาเตรียมรูปแบบเวสิเคิล การศึกษานี้  
 ใช้ประสิทธิภาพของการเก็บกักเป็นพารามิเตอร์ที่จะบ่งชี้ถึงผลของปัจจัยของสูตรตำรับและกระบวนการผลิตต่อนิโอ  
 โซมที่เกิดขึ้น สูตรตำรับนิโอโซมเตรียมโดยวิธีการที่ปราศจากตัวทำละลายอินทรีย์ ผลการศึกษาแสดงว่ามีความ  
 เป็นไปได้ที่จะเตรียมนิโอโซมจากสเปนน40 สเปนน60 และ บริจ76 โดยไม่ต้องใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ อย่างไรก็ตามใน  
 ทุกสูตรตำรับต้องใช้คอเลสเทอรอลเป็นสารเติมแต่งในอัตราส่วนโดยน้ำหนักที่แตกต่างกัน ความเข้มข้นรวมของลิ  
 พิด การใช้สารเพิ่มความคงตัว (ไดซีทิลฟอสเฟตหรือโซลูแลนซี 24 5% โดยน้ำหนัก) และส่วนประกอบของเฟสน้ำ  
 (ความเป็นกรด-เบสและการใช้โพธิสโนไกลคอลเป็นตัวทำละลายร่วม) มีผลต่อความเป็นไปได้ในการเกิดนิโอโซม  
 และประสิทธิภาพของการเก็บกัก เวลาสมมูลมีผลต่อประสิทธิภาพของการเก็บกักซึ่งขึ้นกับส่วนประกอบของเมมเบ  
 รนของนิโอโซม เป็นไปได้ที่จะบรรจุไมนอกซิดิลเข้าในนิโอโซมเปล่าโดยการคนนิโอโซมเปล่ากับสารละลายยาอย่าง  
 ต่อเนื่อง อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพของการเก็บกักต่ำกว่าค่าที่ได้เมื่อบรรจุยาในระหว่างการเกิดเวสิเคิล การ  
 ศึกษานี้แสดงถึงบทบาทของปัจจัยของสูตรตำรับและกระบวนการผลิตต่อความเป็นไปได้ของการเกิดนิโอโซมและ  
 ประสิทธิภาพของการเก็บกักของนิโอโซมที่ได้ ผลการศึกษานี้สามารถใช้เป็นแนวทางสำหรับนักวิทยาศาสตร์สาขา  
 เกสศาสตร์ที่ต้องการพัฒนาระบบนำส่งนิโอโซมให้เหมาะสมสำหรับยาที่มีค่าสัมประสิทธิ์การกระจายตัวก้ำกึ่ง

## ศูนย์วิทยทรัพยากร จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชาเภสัชกรรม  
 สาขาวิชาเภสัชกรรม  
 ปีการศึกษา 2545

ลายมือชื่อนิสิต.....  16207  
 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....   
 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... 



# # 4376589333 MAJOR: PHARMACY

KEYWORD: MINOXIDIL / NIOSOMES / LIPOSOMES / ENTRAPMENT EFFICIENCY /  
PREPARATION METHOD

PLOOKCHIT CHETRATANONT: EFFECTS OF FORMULATION AND  
PREPARATION METHOD ON DRUG ENTRAPMENT OF MINOXIDIL NIOSOMES.  
THESIS ADVISOR: NONTIMA VARDHANABHUTI, Ph.D. THESIS CO-ADVISOR:  
ASSOC. PROF. WARAPORN SUWAKUL. 89 pp. ISBN 974-17-2006-8

Vesicular dosage forms are known to enhance drug penetration into and through the skin. A relatively new class of vesicular dosage forms, niosomes, is thought to be a good alternative for the costly and less stable phospholipid-based liposomes. This present study focused on the effects of formulation and processing factors on feasibility of niosome formation from commonly available non-ionic surfactants. Minoxidil was used as a model for drugs with borderline partition coefficients, which are usually cumbersome to formulate into a vesicular dosage form. Entrapment efficiency was used as a parameter to indicate the effects of formulation factors on the resultant niosomes. Niosome formulations were prepared by a method devoid of organic solvent. The results of the study indicated that it was feasible to prepare niosomes from Span<sup>®</sup> 40, Span<sup>®</sup> 60, and Brij<sup>®</sup> 76 without use of organic solvent. However, cholesterol was required as an additive in all cases, but at different weight ratios. Total lipid concentration, presence of a stabilizer (either dicetylphosphate or Solulan<sup>®</sup> C24 at 5% by weight), and composition of the aqueous phase (pH and presence of propylene glycol as a co-solvent) affected feasibility of niosome formation as well as the entrapment efficiency. Equilibrating time also affected the entrapment efficiency of niosomes, depending on their membrane compositions. It was also possible to load minoxidil into blank niosomes by a continuous stir of blank niosomes with drug solution. The entrapment efficiency, however, was much lower than that obtained when the drug was included during the process of vesicle formation. The present study illustrates the role of formulation and processing factors on feasibility of niosome formation and on the entrapment efficiency of the resultant niosomes. These results could be used as a guideline for pharmaceutical scientists who wish to optimize a niosome delivery system for a drug with a borderline partition coefficient.

Department Pharmacy

Field of Study Pharmacy

Academic year 2002

Student's signature... *Plookchit Chetratanont* .....

Advisor's signature... *N. Vardhanabhuti* .....

Co-advisor's signature... *N. Suwakul* .....

## ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere thanks and gratitude to my advisor, Dr. Nontima Vardhanabhuti, for her invaluable advice, kindness, encouragement, and understanding throughout this study.

I am also profoundly thankful to Associate Professor Waraporn Suwakul, my co-advisor, for her guidance, kindness, and invaluable advice.

I also would like to acknowledge the member of my thesis committee Associate Professor Suchada Chutimawarapan, Ph.D., Assistant Professor Panida Vayumhasuwan, Ph.D., and Assistant Professor Warangkana Warisnoicharoen, Ph.D., for their advice and helpful discussions.

A special thank goes to Assistant Professor Rutt Suttisri, Ph.D., for his advice in TLC analysis method in the preliminary study and to Assistant Professor Surapong Kengtong and Assistant Professor Surachai Unchern, Ph.D., for their advice and help with the photomicrographs.

I am deeply thankful to Assistant Professor Chanchai Hosanguan for his significant contribution in statistical analysis and to Associate Professor Ubontip Nimmannit, Ph.D., for the gift of Solulan<sup>®</sup> C 24.

Also, I would like to thank the Department of Pharmacy, Chulalongkorn University and all the faculty members both inside and outside of the Department of Pharmacy for their assistance and encouragement.

Above all, I would like to express my deepest gratitude to my mother and all of my teachers for their endless love, care, and encouragement throughout my life.

Lastly, I wish to thank the Graduate School, Chulalongkorn University for financial support and the East Asiatic (Thailand) Public Company Limited for supplying Span<sup>®</sup> 20, Span<sup>®</sup> 40, Span<sup>®</sup> 60, Span<sup>®</sup> 80, Span<sup>®</sup> 85, Tween<sup>®</sup> 20, Tween<sup>®</sup> 80 and Brij<sup>®</sup> 76 for this study.

## CONTENTS

ABSTRACT [THAI].....	iv
ABSTRACT [ENGLISH].....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	viii
LIST OF FIGURES .....	ix
LIST OF ABBREVIATIONS.....	x
CHAPTER	
I    INTRODUCTION.....	1
II   LITERATURE REVIEW.....	6
III  MATERIALS AND METHODS.....	27
IV   RESULTS AND DISCUSSION.....	35
V    CONCLUSIONS.....	50
REFERENCES.....	52
APPENDICES.....	62
VITA.....	89

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## LIST OF TABLES

TABLE	PAGE
1. Advantages and disadvantages of the different methods used for the removal of the entrapped from the unentrapped drug	15
2. Solubility data of MN in different aqueous media	35
3. Feasibility of MN niosome formation from various surfactants	37
4. Formation of MN niosome at various surfactant:CHO ratios	37
5. Effect of equilibrating time on entrapment of MN niosomes prepared from various non-ionic surfactants	38
6. Effect of total surfactant/CHO concentration on MN entrapment in niosomes	40
7. Interaction of surfactant type and total surfactant/CHO concentration on Entrapment efficiency of MN niosomes prepared by in-process loading method	41
8. Entrapment efficiency of MN niosomes with 5% DCP prepared by in-process loading method	42
9. Multiple comparison of the entrapment efficiency of POE-10 MN niosome formulations with different stabilizers	42
10. Entrapment efficiency of MN niosomes with 5% Solulan <sup>®</sup> C24 prepared by in-process loading method	44
11. Entrapment efficiency of MN niosomes prepared in various compositions of the aqueous phase by in-process loading method	45
12. Entrapment efficiency of MN niosomes prepared in borate buffer pH 7.0 by in-process loading method	46
13. Entrapment efficiency of Span <sup>®</sup> 40 MN niosomes prepared by in-process loading and passive loading methods	47
14. Entrapment efficiency of Span <sup>®</sup> 60 MN niosomes prepared by in-process loading and passive loading methods	47
15. Entrapment efficiency of POE-10 MN niosomes prepared by in-process loading and passive loading methods	48



## LIST OF FIGURES

FIGURE	PAGE
1. Closed bilayer structure of nonionic amphiphiles	9
2. Effect of total surfactant/CHO concentration on drug entrapment	40



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## LIST OF ABBREVIATIONS

ANOVA	= analysis of variance
CHO	= cholesterol
cm	= centimeter
conc	= concentration
DCP	= dicetylphosphate
EE	= entrapment efficiency
g	= gram
h	= hour
HLB	= hydrophile-lipophile balance
$K_{o/w}$	= partition coefficient between octanol and water
LUVs	= large unilamellar vesicles
mg	= milligram
min	= minute
mL	= milliliter
MLVs	= multilamellar vesicles
mM	= millimolar
MN	= minoxidil
MP	= melting point
MW	= molecular weight
nm	= nanometer
OVs	= oligolamellar vesicles
PG	= propylene glycol
POE-10	= Brij <sup>®</sup> 76 or Polyoxyl-10 stearyl ether
$R^2$	= coefficient of determination
SD	= standard deviation
surf	= surfactant
SUVs	= small unilamellar vesicles
UVs	= unilamellar vesicles
v/v	= volume by volume

## LIST OF ABBREVIATIONS (CONT.)

W	= water
w/w	= weight by weight
$\mu\text{m}$	= micrometer
$\mu\text{C}$	= microcoulomb
$\mu\text{g}$	= microgram
$\mu\text{L}$	= microliter



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย