

การตั้งสูตรตำรับและประเมินผลแผ่นแปะผิวหน้าที่มีส่วนประกอบของสารสกัดเอเชียดิโคไซด์
โดยใช้เจลโพลีแซคคาไรด์จากเปลือกผลทุเรียน



เรืออากาศโทหญิง รัฐิพิพร รุ่งนาวา

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเทคโนโลยีสารสนเทศ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2548

ISBN 974-53-2353-5

481969

FORMULATION AND EVALUATION OF FACIAL-PATCH
CONTAINING ASIATICOSIDE USING POLYSACCHARIDE
GEL FROM FRUIT-HULLS OF DURIAN

Flying Officer Thitiporn Rungnava

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Pharmaceutical Technology**

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

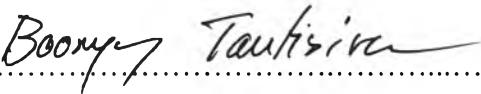
Academic Year 2005

ISBN 974-53-2353-5


Copyright of Chulalongkorn University

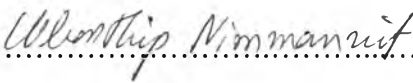
Thesis Title FORMULATION AND EVALUATION OF FACIAL-PATCH
CONTAINING ASIATICOSIDE USING POLYSACCHARIDE
GEL FROM FRUIT-HULLS OF DURIAN
By Flying Officer Thitiporn Rungnava
Field of study Pharmaceutical Technology
Thesis Advisor Associate Professor Ubonthip Nimmannit, Ph.D.
Thesis Co-advisor Associate Professor Sunanta Pongsamart, Ph.D.

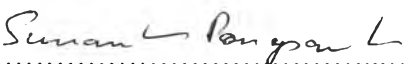
Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn
University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree



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

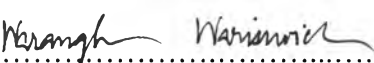
THESIS COMMITTEE


..... Chairman
(Associate Professor Papavadee Klongpityapong)


..... Thesis Advisor
(Associate Professor Ubonthip Nimmannit, Ph.D.)


..... Thesis Co-advisor
(Associate Professor Sunanta Pongsamart, Ph.D.)


..... Member
(Associate Professor Ekarin Saifah, Ph.D.)


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


จิตติพร รุ่งนาวา : การตั้งสูตรตำรับและประเมินผลแผ่นแปะผิวหน้าที่มีส่วนประกอบของสารสกัดเอเชียติโคไซด์โดยใช้เจลโพลีแซคคาไรด์จากเปลือกผลทุเรียน (FORMULATION AND EVALUATION OF FACIAL-PATCH CONTAINING ASIATICOSIDE USING POLYSACCHARIDE GEL FROM FRUIT-HULLS OF DURIAN) อ.ที่ปรึกษา: รศ.ดร. อุบลทิพย์ นิมมานนิตย์, อ.ที่ปรึกษาร่วม: รศ.ดร. สุนันท์ พงษ์สามารถ, 86หน้า. ISBN 974-53-2353-5

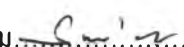
สารสกัดเอเชียติโคไซด์สกัดจากใบบัวบก (*Centella asiatica* หรือ Gotu kola) เป็นพืชในตระกูล Umbelliferae มีการใช้ทางการแพทย์เป็นครั้งแรกในประเทศอินเดีย สารสกัดเอเชียติโคไซด์มีฤทธิ์ในการสมานแผล และ ใช้รักษาโรคผิวหนังได้หลายชนิด สารสกัดเอเชียติโคไซด์เป็นสารกลัยโคไซด์ที่มีขั้วปานกลาง มีค่าการละลายในน้ำต่ำ ละลายได้ดีในโพพพิลีนไกลคอล โดยใช้ละลายสารสกัดเอเชียติโคไซด์ 1 ส่วนในโพพพิลีนไกลคอล 9.5 ส่วน ทวิน 20 สามารถเพิ่มการละลายปริมาณ 1.5 เท่า ของน้ำหนักสารสกัดเอเชียติโคไซด์ ในงานวิจัยนี้ ศึกษาการพัฒนาแผ่นแปะผิวหน้าใช้เจลโพลีแซคคาไรด์จากเปลือกผลทุเรียนเป็นสารก่อกฟิล์มร่วมกับสารสกัดเอเชียติโคไซด์ ซึ่งประกอบด้วย ชั้นติดผิว (adhesive layer) และชั้นหลัง (backing layer) ชั้นติดผิวเตรียมจากเจลโพลีแซคคาไรด์ร้อยละ 5 เป็นสารก่อกฟิล์ม และชั้นหลังเตรียมจากเอทิลเซลลูโลสร้อยละ 5 โดยน้ำหนัก โดยในชั้นติดผิวใช้ซอร์บิทอลร้อยละ 15 ของน้ำหนัก ร่วมกับโพพพิลีนไกลคอลที่ใช้ในการละลายสารสกัดเอเชียติโคไซด์ร้อยละ 4.75 ของน้ำหนักเป็นพลาสติกไซเซอร์ เจลโพลีแซคคาไรด์ในแผ่นแปะผิวหน้า ให้ค่าความต้านแรงดึง เปรอร์เซ็นต์การยืด ค่ายังส์โมดูลัสและลักษณะที่น่าพอใจ ใน 1 ชั่วโมงสารสกัดเอเชียติโคไซด์มีการปลดปล่อยจากแผ่นแปะผิวหน้าได้ในอัตราร้อยละ 90 การทดสอบการระคายเคืองในกระต่าย 6 ตัว ไม่พบอาการระคายเคืองในกระต่ายที่ผิวหนังปกติ แต่พบอาการแดงและบวมเล็กน้อยในกระต่ายที่ถูกทำให้เกิดแผลถลอกทุกตัว การทดสอบการระคายเคืองในคนจำนวน 200 คน พบการระคายเคืองโดยมีผื่นแดงเล็กน้อยจำนวน 2 คน การทดสอบประสิทธิภาพในการลดการระเหยของน้ำ จากผิวและเพิ่มความชุ่มชื้นของผิวในอาสาสมัครจำนวน 20 คน บริเวณหน้าผากโดยใช้เครื่อง DermaLab® probe moisture และภาพถ่ายโดย macroscopic photograph พบว่า การระเหยของน้ำจากผิว และค่ายังส์โมดูลัสลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) มีผลทำให้ คุณสมบัติการยึดหยุ่นของผิวเพิ่มขึ้นหลังจากใช้ผลิตภัณฑ์ 4 สัปดาห์ยืนยันได้จากภาพถ่าย

สาขาวิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรมนานาชาติ

ปีการศึกษา 2548

ลายมือชื่อนิสิต.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4676851033 : MAJOR PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY (INTERNATIONAL) PROGRAM
 KEYWORD : POLYSACCHARIDE GEL / DURIAN / ASIATICOSIDE/ FACIAL-PATCH

THITIPORN RUNGNAVA: FORMULAITON AND EVALUATION OF FACIAL-PATCH CONTAINING ASIATICOSIDE USING POLYSACCHARIDE GEL FROM FRUIT-HULLS OF DURIAN. THESIS ADVISOR: ASSOC. PROF. UBONTHIP NIMMANNIT, Ph.D. THESIS COADVISOR: ASSOC. PROF. SUNANTA PONGSAMART, Ph.D. 86 pp. ISBN 974-53-2353-5

Asiaticoside was extracted from *Centella asiatica* known as Gotu Kola in Umbelliferae family. It has been used firstly as the medicinal plant in India. Asiaticoside has a various applications, enhances the wound healing and widely uses in skin illness. Asiaticoside is intermediate polar substance, low water solubility. It can dissolve in propylene glycol, the solubility ratio of asiaticoside in propylene glycol is 1: 9.5. The tween 20 increased the solubility of asiaticoside 1.5 times by weight. In this study, polysaccharide gel (PG) extracted from dried fruit-hulls of durian was used to formulate the facial-patch and was developed as bilayer film containing asiaticoside in adhesive layer and backing layer. Casting preparation of the facial-patch composed of 5 % PG as a film forming agent and 5 % ethylcellulose as a backing layer. The plasticizers of adhesive layer were 15 % w/w sorbitol and 4.75 % propylene glycol which were used for solubilizing of asiaticoside. This facial-patch provided the most satisfactory mechanical properties such as tensile strength, %elongation, work of failure, and Young's modulus including appearance. In the diffusion studied, 90 % asiaticoside was diffused from the PG facial-patch within 1 hour. The irritation studied in 6 normal skin rabbits, none of them showed irritation, but irritation was happened in the 6 abraded skin rabbits. In the prophetic patch test using 200 volunteers, the 2 of them showed slightly erythema. Clinical test of moisturizing and anti-wrinkle effect were performed in 20 volunteers using DermaLab® moisture probe instrument to measure transepidermal water loss (TEWL) and elasticity on the forehead area and macroscopic photograph was taking to evaluate the wrinkle lines. The TEWL and Young's modulus were significantly decreased ($p < 0.05$) resulted in the improvement of elasticity of the skin after 4 weeks of application, in addition reducing of wrinkle on forehead. Macroscopic photograph was also support this result.

Field of Study Pharmaceutical Technology

Academic year 2005

Student's signature.....

Advisor's signature.....

Co-advisor's signature.....

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my grateful thank and deepest appreciation to my thesis advisor, Associate Professor Dr. Ubonthip Nimmannit, for her valuable comments and suggestions, continual guidance, supervision, kindness and constant encouragement throughout my graduate study.

I would like to express my sincere appreciation to Associate Professor Dr. Sunanta Pongsamart, my thesis co-advisor, for her kindness, helpful and valuable advice through this study. I am very much obliged to the members of my thesis committee for their scrutiny and discussion.

I am most thankful to the Pharmaceutical Technology (International) Program, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University. I would like to thank all my friends and all staff in the Pharmaceutical Technology (International) Program for their help and encouragement.

Above all, I would like to express my deepest gratitude and infinite thankfulness to my family for their endless love, concern, understanding, encouragement, educational opportunity and precious spiritual support through out my life.

Finally, my special appreciation to my friends and other people, whose names have not been mentioned, for their friendship, encouragement and help during the time of my study. I am deeply indebted to many people who have made their kind contributions to my study.

CONTENTS

| | Pages |
|---|-------|
| ABSTRACT (THAI)..... | iv |
| ABSTRACT (ENGLISH)..... | v |
| ACKNOWLEDGEMENTS..... | vi |
| CONTENTS..... | vii |
| LIST OF TABLES..... | viii |
| LIST OF FIGURES..... | x |
| LIST OF ABBREVIATIONS..... | xi |
| CHAPTER | |
| I INTRODUCTION..... | 1 |
| II LITERATURE REVIEW..... | 3 |
| 1 ANATOMY AND PHYSIOLOGY OF THE SKIN..... | 3 |
| 2 WRINKLE..... | 6 |
| 3 POLYSACCHARIDE GEL..... | 14 |
| 4 DERMAL THERAPEUTIC SYSTEM..... | 15 |
| 5 SYSTEM MANUFACTURE AND TESTING..... | 16 |
| 6 METHADODOLOGY IN EVALUATION OF DERMAL DELIVERY SYSTEM..... | 23 |
| III MATERIALS AND METHODS..... | 34 |
| IV RESULTS AND DISCUSSION..... | 46 |
| V CONCLUSION..... | 60 |
| REFERENCES..... | 62 |
| APPENDICES..... | 74 |
| APPENDIX I VALIDATION OF THE HPLC METHOD..... | 75 |
| APPENDIX II STATISTICAL ANALYSIS DATA..... | 81 |
| VITA..... | 86 |

LIST OF TABLES

| Table | Page |
|--|-------------|
| 1 Qualitative Description of Polymer and it's Stress-Strain Characteristics..... | 21 |
| 2 Draize-FHSA Model | 44 |
| 3 Draize-FHSA Scoring System..... | 44 |
| 4 Formulation of PG Facial-Patch Containing Different Concentration of Glycerin | 48 |
| 5 Formulation of PG Facial-Patch Containing Different Concentration of Sorbitol..... | 48 |
| 6 Mechanical Property of Data of Film No.1-9..... | 49 |
| 7 Mechanical Property of Data of Film No.8,10 and 11..... | 50 |
| 8 Mechanical Property of Data of Film No.12,13 and 14..... | 50 |
| 9 The Ingredient of Backing Layer Film..... | 51 |
| 10 Mechanical Property Data of Film No.15..... | 53 |
| 11 The Cumulative Amount of Asiaticoside Release from PG Facial-Patch..... | 54 |
| 12 Primary Skin Irritation Results in Normal Site of Rabbit..... | 55 |
| 13 Primary Skin Irritation Results in Abraded Site of Rabbit..... | 56 |
| 14 The TEWL Value of Skin on Forehead in 20 Volunteers..... | 57 |
| 15 The Young's Modules of Skin on Forehead in Volunteer..... | 58 |
| 16 The Data of Within Run Precision..... | 76 |
| 17 The Data of Between Run Precision..... | 77 |
| 18 The Percentage of Analytical Recovery of Asiaticoside Analysis by HPLC Method..... | 78 |
| 19 The Data of Calibration Curve of Asiaticoside Analysis by HPLC method..... | 79 |
| 20 The Statistical Data of Moisturizing Effect Using SAS Program..... | 82 |

| | |
|--|----|
| 21 The t-Test for Moisturizing Effect of PG Eye-Patch..... | 83 |
| 22 The Statistical Data of Young's Modulus in Elasticity Using SAS Program..... | 83 |
| 23 The t-Test of Young's Modulus in Elasticity of PG Facial-Patch..... | 83 |

LIST OF FIGURES

| Figure | Page |
|--|------|
| 1 The Structure of the Epidermis shown the various layer (Gray, J., Gummer, C.L., Matts, P.J., Marks, R. (2000))..... | 3 |
| 2 Release rate profile, plotted both linearly as square route function of time, for matrix or monolith patches operating under Higuchi conditions (Aulton, M. E. (2002)) | 18 |
| 3 Fundamental construction for suspension type Transdermal Therapeutic System based on a matrix or monolith design(not to scale) (Aulton, M. E. (2002))..... | 18 |
| 4 Transdermal Therapeutic System based on a rate limiting membrane design (not to scale) (Aulton, M. E. (2002))..... | 19 |
| 5 Release profile from rate-limiting membrane patches; effect of increasing amount of drug partitioned into the membrane and adhesive on storage (which provide the ‘burst’ component) (Aulton, M. E. (2002))..... | 20 |
| 6 Mechanical behavior and corresponding stress-strain characteristics of polymers (Roberts, M. S. , Walters, K. A.(1998))..... | 22 |
| 7 Modified Franz Diffusion cell (Aulton, 2002)..... | 24 |
| 8 The HPLC chromatogram of the asiaticoside..... | 46 |
| 9 Polysaccharde gel facial-patch formula no. 15 | 53 |
| 10 The calibration curve of the standard Asiaticoside..... | 54 |
| 11 The macroscopic photograph of the wrinkle line: (a) before application (b) and after application..... | 59 |
| 12 The calibration curve of the standard Asiaticoside using HPLC method | 80 |

LISTS OF ABBREVIATIONS

| | | |
|-----------------|---|--|
| °C | = | Degree Celsius |
| cm | = | centimeter |
| cm ² | = | square centimeter |
| conc | = | concentration |
| cps | = | centipoises |
| CV | = | coefficient of variation |
| et al. | = | et alii, and others |
| G | = | gram |
| HPLC | = | high performance liquid chromatography |
| h | = | hour |
| kg | = | kilogram |
| mg | = | milligram |
| min | = | minute |
| mJ | = | millijoule |
| mL | = | milliliter |
| mm ² | = | square milliliter |
| mM | = | millimolar |
| MPa | = | millipascal.second |
| MW | = | molecular weight |
| N | = | Newton |
| nm | = | nanometer |
| No. | = | number |
| PG | = | polysaccharide gel |
| r ² | = | coefficient of determination |
| RH | = | relative humidity |
| Rpm | = | revolutions per minute |
| S | = | second |
| SD | = | standard deviation |
| UV | = | ultraviolet |
| v/v | = | volume by volume |
| w/v | = | weight by volume |